

**METABOLISCHE UND FUNKTIONELLE STUDIEN
BEIM EXPERIMENTELLEN HERZINFARKT
DER RATTE**

PHILIPP ALBRECHT MARTIUS

1987



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41554619_0050

Aus dem Physiologischen Institut
der Universität München

Vorstände: Prof. Dr.med. G. ten Bruggencate
Prof. Dr.med. E. Gerlach
Prof. Dr.med. K. Thureau

METABOLISCHE UND FUNKTIONELLE STUDIEN

BEIM EXPERIMENTELLEN HERZINFARKT

DER RATTE

Dissertation
zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin
an der Medizinischen Fakultät der
Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
Philipp Albrecht Martius
aus
Göttingen

1987

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät

der Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. med. H.-G. Zimmer

Mitberichterstatter: 1. Prof. Dr. med. E. Gerlach

2. Priv.-Doz. Dr. med. J. Cyran

Dekan: Prof. Dr. med. W. Spann

Tag der mündlichen Prüfung: 02.04.1987

INHALTSÜBERSICHT

	Seite
A. <u>EINLEITUNG</u>	1
B. <u>METHODIK</u>	9
I. Materialien	9
II. Tierversuche	9
1. Operationsmethode zur Dauerinfusion von Ratten	9
2. Ligatur der Arteria coronaria sinistra (Experimenteller Herzinfarkt)	10
3. Hämodynamische Messungen	13
III. Analytische Verfahren	15
1. Herstellung von Gewebsextrakten und -homogenaten	15
2. Trockengewicht	17
3. Substratbestimmungen	18
3.1. ATP, ADP	18
3.2. AMP	18
3.3. CPK	19
3.4. Proteine	19
4. Bestimmung der Neusynthese von Adenin-Nukleotiden und Proteinen	20
5. G-6-PDH	21
6. Statistik	22
C. <u>ERGEBNISSE</u>	24
I. Infarktnachweis	24
II. Stoffwechsel-Veränderungen im nicht- infarzierten Myokard	24
1. Biosynthese der Adenin-Nukleotide	24
2. G-6-PDH-Aktivität	27

	Seite
3. Protein-Biosynthese	27
4. Konzentrationen der Adenin-Nukleotide	27
5. Wirkung von Propranolol	29
III. Hämodynamik	31
IV. Einfluß von Ribose auf die Stoffwechsel- Parameter	33
1. Adenin-Nukleotid-Biosynthese unter Ribose	33
2. Konzentrationen der Adenin-Nukleotide unter Ribose	33
V. Einfluß von Ribose auf die hämodynamischen Parameter	36
VI. Einfluß von Ribose auf die CPK-Aktivität	39
D. <u>DISKUSSION</u>	40
1. Adenin-Nukleotid-Stoffwechsel im nicht- infarzierten Myokard nach Herzinfarkt	40
II. Hämodynamik	47
III. Einfluß von Ribose auf Adenin-Nukleotid- und Protein-Biosynthese	52
IV. Ribose und Hämodynamik	54
V. Ribose - eine kardioprotektive Substanz	56
E. <u>ZUSAMMENFASSUNG</u>	58
F. <u>LITERATUR</u>	61
G. <u>ANHANG</u>	78
1. Danksagungen	78
2. Lebenslauf	79

Verzeichnis der verwendeten Abkürzungen

A.	Arteria
ADP	Adenosin-5'-Diphosphat
AK	Aortenkonstriktion
AMP	Adenosin-5'-Monophosphat
AN	Gesamte Adenin-Nukleotide (ATP + ADP + AMP)
ATP	Adenosin-5'-Triphosphat
CPK	Kreatin-Phosphokinase
d.	days (Tage)
DFP	Druckfrequenzprodukt (HF x LVSP)
$dP/dt_{\max}$	maximaler Anstieg des LVSP pro Zeit
F-6-P	Fruktose-6-Phosphat
F-1,6-P	Fruktose-1,6-Diphosphat
6-GPDH	6-Phosphoglukonat-Dehydrogenase
G-6-P	Glukose-6-Phosphat
G-6-PDH	Glukose-6-Phosphat-Dehydrogenase
HF	Herzfrequenz
HI	Herzinfarkt
HMS	Hexose-Monophosphat-Shunt = Pentose-Phosphat-Cyclus
IMP	Inosin-Monophosphat
LVEDP	linksventrikulärer enddiastolischer Druck
LVP	linksventrikulärer Druck
LVSP	linksventrikulärer systolischer Druck
NADP	Nicotinamid-Adenosin-Dinucleotid-Phosphat
6-P-G	6-Phosphoglukonat
Prop.	β -Blocker Propranolol
PRPP	Phosphoribosyl-Pyrophosphat
R-5-P	Ribose-5-Phosphat
Ru-5-P	Ribulose-5-Phosphat
s.c.	subcutaneous (subkutan)
SEM	standard error of the mean (Mittelwert der Standardabweichung)
sin.	sinistra

A. E I N L E I T U N G

In der Bundesrepublik Deutschland leidet etwa jeder 120. Einwohner an einer koronaren Herzerkrankung (55). Die ischämischen koronaren Herzerkrankungen sind darüberhinaus nach den bösartigen Neubildungen die häufigste Todesursache (58). Hauptsächliche Komplikationen sind dabei zum einen die Herzrhythmusstörungen, zum anderen das Versagen der Pumpfunktion, das mechanische Herzversagen. Für die Behandlung des Ersteren stehen heute eine Reihe klinisch erprobter Antiarrhythmika bzw. der Herzschrittmacher zur Verfügung (6). Anders beim Herzversagen, das insbesondere auch die Langzeitprognose der Erkrankten bestimmt (6).

Hierfür bieten sich zwei mögliche therapeutische Konzepte an. Einerseits wird versucht, akut die Entstehung und Ausbreitung der Nekrose zu verhindern. Dieses Konzept stützt sich auf eine Reihe von Befunden, die zeigen, daß die Infarzierung von Herzmuskelgewebe ein dynamisches Geschehen ist. So fällt der Blutfluß im ischämischen Gebiet nach experimenteller Unterbindung von Koronararterien beim Hund kontinuierlich gegen das Zentrum der Nekrose ab (34, 42). D.h., daß auch die Gewebeversorgung mit Sauerstoff und Substraten beim Infarkt nicht schlagartig, sondern allmählich absinkt. Entsprechend finden sich bei histologischer und histochemischer Begutachtung infarzierter Herzen von Ratten nicht nur Zeichen einer zeitlich protrahierten Entwicklung der Nekrose, sondern auch drei voneinander abgrenzbare Zonen mit unterschiedlichen Schädigungsgraden (15): neben der Zone der eigentlichen Nekrose gibt es danach zwei sogenannte Randzonen, deren äußere (mehr epikardial gelegene) trotz leichter Schädigung

vital bleibt, während die innere (mehr endokardial gelegene) im Verlauf einiger Stunden ihre Enzymaktivität verliert und nekrotisch wird. REIMER und JENNINGS (48) haben diese allmähliche Ausbreitung des Infarktareals von endo- nach epikardial bei unterschiedlich langer Unterbindung von Koronararterien am Hundeherzen beschrieben und mittels Mikrosphärentechnik dargestellt. Sie bezeichneten das Verhalten als "wave front phenomenon", das wesentlich vom Kollateralkreislauf ins minderperfundierte Gewebe abhängt.

Da Infarktgröße und Herzfunktion eng miteinander korrelieren, wird heute als wichtigstes Behandlungsziel angesehen, einen möglichst großen Anteil der von der Nekrose bedrohten Randzonen am Leben zu erhalten.

Exemplarisch für solche Therapieversuche (72) seien hier genannt: Erstens die möglichst frühzeitige Wiedereröffnung verschlossener Anteile der Herzkranzgefäße. Dazu sind in den letzten Jahren besonders zwei invasive Verfahren entwickelt worden. Bei der perkutanen transluminalen koronaren Angioplastik (PTCA) werden Stenosen oder Verschlüsse unter angiographischer Kontrolle mittels eines Ballonkatheters aufgehoben (24). Eine ähnliche Methode (51) wurde zur intrakoronaren thrombolytischen Therapie (10, 50) weiterentwickelt, bei der über den Katheter eine lokale Kurzlyse mit Streptokinase versucht wird. Dieses Verfahren ist einer systemischen Streptokinase-Behandlung überlegen (10). Darüberhinaus wird versucht, durch Bypass-Operationen noch in der Akutphase des Myokardinfarktes mittels körpereigener Venen Koronarstenosen zu überbrücken, um die Minderdurchblutung rückgängig zu machen.

Zweitens die Entlastung des geschädigten Herzens durch beispielsweise Vasodilatoren (Nitroglycerin) oder β -

Blocker. Nitroglycerin wirkt einmal durch die Erweiterung der venösen Kapazitätsgefäße (7). Das vermindert den venösen Rückstrom, wodurch der linksventrikuläre diastolische Druck (=preload) abnimmt. Zum anderen sinkt der arterielle Druck (=afterload) durch die Dilatation der Arteriolen. Außerdem vermindert Nitroglycerin den Widerstand im myokardialen Kollateralkreislauf zum ischämischen Gewebe (1). Die β -Blocker wirken über einen, eventuell mehrere, noch nicht vollständig geklärte Mechanismen (49). Am meisten favorisiert wird heute eine Verminderung des myokardialen Sauerstoffverbrauchs infolge einer (funktionell nicht bedeutsamen) Depression hämodynamischer Parameter (63).

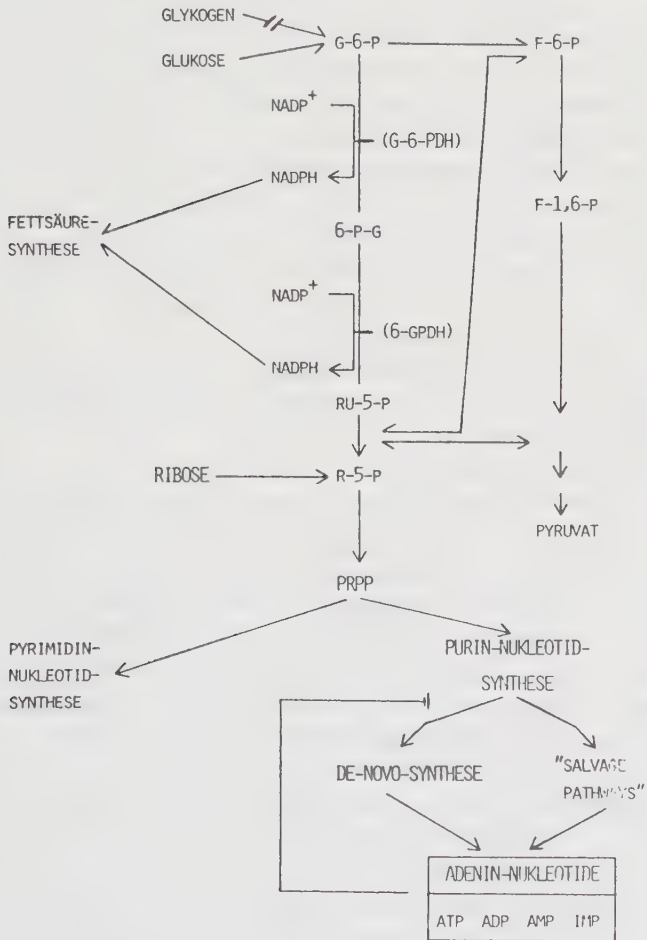
Das zweite Konzept, von dem auch wir in unserer Arbeit ausgingen, beruht auf der Überlegung, daß die post-traumatische Herzfunktion außer von der Größe der Nekrose noch vor allem von der Funktion des nichtinfarzierten Restgewebes bestimmt wird. Denn die ischämischen Myokardanteile verlieren bereits kurze Zeit nach Eintritt der Schädigung ihre Kontraktionsfähigkeit, es kommt zum paradoxen systolischen "bulging" (60). Der Verlust ist irreversibel, kann aber durch eine vermehrte Kontraktionsfähigkeit nichtischämischer Myokardanteile langfristig teilweise kompensiert werden (61). Entsprechend dieser Kompensation finden sich nach einem Herzinfarkt sowohl rechts- als auch linksventrikulär Zeichen einer Gewebshypertrophie (44, 54). Obwohl diese Vorgänge für die Langzeitfunktion des Herzens sehr wichtig sind, wurden sie in ihren Grundlagen bisher nur vereinzelt bei verschiedenen Tierarten untersucht (3, 5, 25, 35, 54, 61, 64, 67). Das heißt, es ist zwar bekannt, daß im myokardialen Rest-

gewebe nach einem Infarkt Anpassungsprozesse stattfinden, aber wenig darüber, wie es dazu kommt. Eine bessere Kenntnis dieser Vorgänge im nichtinfarzierten Myokard ist aber wünschenswert. Denn das Ausmaß und die Geschwindigkeit kompensatorischer Prozesse nach einem Infarkt haben beträchtlichen Einfluß auf die (Rest-)Funktion des geschädigten Herzens. So wäre es denkbar, daß Maßnahmen, die die Adaptation des Herzens an die Belastung nach einem Infarkt fördern, von therapeutischem Nutzen sein könnten. Wir haben deshalb an einem einfachen und gut standardisierbaren Tiermodell - dem Myokardinfarkt der Ratte nach chirurgischer Unterbindung der Arteria coronaria sinistra (32, 57) - Fragestellungen untersucht, die für das Verständnis adaptiver Prozesse im nichtinfarzierten Myokard wichtig sind.

1. Der Adenin-Nukleotid-Stoffwechsel wurde in seinem Verhalten nach einem Infarkt im nichtinfarzierten Myokard genauer charakterisiert. Dazu wurden die Raten der AN-Synthese de novo und die Gewebekonzentrationen der gesamten Adenin-Nukleotide (AN) und des ATP bestimmt. Gleichzeitig wurden die Raten der Protein-Biosynthese bestimmt.

Zur Begründung: Der Stoffwechsel der energiereichen Adenin-Nukleotide ATP, ADP und AMP ist eng mit der myokardialen Leistungsfähigkeit verknüpft. Das ist u.a. an Herzmuskel-Präparationen in vivo (25), in vitro (47) sowie an der Skelettmuskulatur des Frosches (39) gezeigt worden. Darüberhinaus ist bekannt, daß verschiedene Situationen, die ein Mißverhältnis zwischen Energiebedarf und Energieproduktion hervorrufen (5, 9, 25, 30), zu einem Abbau der AN über AMP hinaus zu Adenosin, Inosin und Hypoxanthin führen. Da die

Abb. 1: Schema des Pentose-Phosphat-Cyclus (HMS) und der Adenin-Nukleotid-Synthese (AN-Synthese).



letzteren die Zellmembran gut permieren können, gehen sie in einem gewissen Ausmaß verloren (20, 31) und müssen restituiert werden. Eine Übersicht über den für diese Arbeit relevanten Teil des Energiestoffwechsels gibt Abb.1. Aus ihrem unteren Teil geht hervor, daß die AN über zwei Wege synthetisiert werden können: Einerseits über sogenannte "salvage pathways"(40) aus ihren eigenen Metaboliten. Da für diese aber die Zellmembran teilweise permeabel ist, müssen sie andererseits neu (=de novo) gebildet werden unter Verwendung von Aminosäuren und Kohlenwasserstoffresten.

Beide Synthesewege haben als Vorläufersubstanz Phosphoribosyl-1-Pyrophosphat (PRPP) (Abb.1). PRPP entsteht im Pentose-Phosphat-Cyclus (=Hexose-Monophosphat-Shunt, HMS) aus Ribose-5-Phosphat (R-5-P), das aus Ribulose-5-Phosphat (Ru-5-P) gebildet wird (Abb.1 im oberen Teil).

Die AN-Synthese wird zweifach kontrolliert: Erstens wird der HMS durch die Aktivität seines ersten Enzyms Glukose-6-Phosphat-Dehydrogenase (G-6-PDH, E.C. 1.1.1.49) reguliert (12). Das Endprodukt des HMS, PRPP, ist die essentielle Vorläufersubstanz für die Purin- (und für die Pyrimidin-)Nukleotid-Synthese. Dadurch ist der PRPP-Pool die Schlüsselstelle für die AN-Synthese. Zweitens wird die de-novo-Synthese der AN über einen "negative-feedback"-Mechanismus reguliert. Hohe AN-Konzentrationen führen zur Hemmung des Eingangsenzyms PRPP-Amidotransferase (E.C.2.4.2.14), (Abb.1 unten).

Außerdem besteht die Möglichkeit einer adrenergen Stimulation, die über β -Rezeptoren vermittelt wird. Dieser Regulationsmechanismus wurde am nichtinfarzierten Myokard in Versuchen mit der Applikation des β -Blockers Propranolol untersucht.

2. Die Herzfunktion nach Infarkt wurde charakterisiert. Zur Bestimmung der hämodynamischen Parameter in vivo wurde dabei eine neue Methode angewandt, die intrakardiale Messungen erlaubte.

Zur Begründung: Die Herzfunktion ist bisher in der Akutphase eines Herzinfarkts an der Ratte und an anderen Kleintiermodellen nicht systematisch untersucht worden. Kenntnisse über das Verhalten hämodynamischer Parameter sind aber für das Verständnis adaptiver Stoffwechselprozesse sehr wichtig. In der vorliegenden Arbeit wurden deshalb Veränderungen von Herzfunktion und AN-Stoffwechsel im gleichen Zeitraum nach der Erzeugung eines experimentellen Myokardinfarkts untersucht.

3. Die Wirkungen von Ribose, einer Pentose, auf den AN-Stoffwechsel im nichtinfarzierten Myokard und die hämodynamischen Parameter wurden studiert. Es sollte geklärt werden, ob Ribose mittelfristig (direkt) AN-Stoffwechsel und (indirekt) Funktion des Herzens positiv beeinflusst.

Zur Begründung: Die potentielle Wirkung von Ribose auf den AN-Stoffwechsel beruht auf einer Umgehung des HMS, der die Größe des PRPP-Pools bestimmt. Aus Ribose kann direkt PRPP gebildet werden, so daß die Limitierung des AN-Stoffwechsels durch den HMS aufgehoben wird (74). Ribose wirkt dabei interessanterweise auch bei systemischer Applikation muskelspezifisch (74). Die Relevanz der Wirkung von Ribose auf den AN-Stoffwechsel wurde durch die Messung der hämodynamischen Parameter kontrolliert. Die Anwendung von Ribose ist ein Beispiel für eine therapeutische Maßnahme, die die Anpassung des Infarktherzens an die veränderte Belastung fördern könnte.

Zusammenfassend wurden in der vorliegenden Arbeit der Adenin-Nukleotid-Stoffwechsel des nichtinfarzierten Rattenmyokards und hämodynamische Parameter nach Infarkt charakterisiert. Die Frage einer eventuellen β -adrenergen Stimulation des AN-Stoffwechsels wurde geklärt. Mittels Ribose, einer Pentose, sollte ein mögliches therapeutisches Konzept überprüft werden. Dabei wurde von der Vorstellung ausgegangen, daß Ribose durch Umgehung des die AN-Synthese limitierenden Pentose-Phosphat-Cyclus den AN-Stoffwechsel stimuliert. Die Auswirkung auf die hämodynamischen Parameter, d.h. auf die Herzfunktion, wurde untersucht.

B. M E T H O D I K

I. Materialien

Alle verwendeten Chemikalien und Wirksubstanzen waren von höchstmöglicher Reinheit.

Isoproterenol (Fluka GmbH, Neu-Ulm) und Propanolol (Rhein-Pharma, Plankstadt) wurden, gelöst in 0,9% NaCl, subkutan injiziert.

Ribose (Sigma, Taufkirchen) wurde unter Berücksichtigung der Blut-Osmolarität in destilliertem Wasser gelöst und so für Infusionslösungen benützt.

II. Tierversuche

Verwendet wurden weibliche Sprague-Dawley-Ratten (Fa. Musrattus, Brunnthall; Zentralinstitut für Versuchstiere, Hannover). Das Körpergewicht betrug zwischen 200 und 300 Gramm; für jede Versuchsreihe wurden Tiere mit etwa gleichem Gewicht ausgewählt. Die Tiere wurden in geräumigen Glaskästen gehalten. Sie hatten freien Zugang zu Standardfutter (Altromin^R) und Wasser.

1. Operationsmethode zur Dauerinfusion von Ratten (19, 46, 77)

Die Ratten wurden, nachdem in Äther-Narkose ein ca. drei Zentimeter langer Hautschnitt im Nacken und ein etwa ein Zentimeter langer Schnitt in kranialer Verlängerung der Medioklavikularlinie rechts angelegt worden waren, auf einem kleinen Operationstisch fi-

xiert. Ein Plastikkatheter mit einem äußeren Durchmesser von einem Millimeter (Fa. Vygon, Aachen) wurde vom Nacken her nach ventral geführt. Die rechte Vena jugularis wurde nach Freipräparation mit einer feinen Koronarschere inzidiert, der Katheter eingeführt, in die Vena cava bis kurz vor den rechten Vorhof geschoben und fixiert. Anschließend wurde er an eine Infusionspumpe (Modell 5003, Fa. Infors, Hofstetten) angeschlossen. Der Katheter war zu seinem Schutz armiert und wurde über ein kleines Gewicht in Spannung gehalten, wodurch er vor den Tieren geschützt war (28). Seine intravasale Lage und Durchgängigkeit konnten jederzeit durch Aspiration kontrolliert werden. Die Operation wurde unter hygienisch sauberen, aber nicht aseptischen Kautelen durchgeführt. Sie dauerte etwa 15 Minuten.

Vorteile dieser Methode sind vor allem die erhaltene Bewegungsfreiheit der Tiere bei kontinuierlicher Infusion und deren gute Steuerbarkeit mittels Pumpe.

2. Ligatur der Arteria coronaria sinistra (Experimenteller Herzinfarkt)

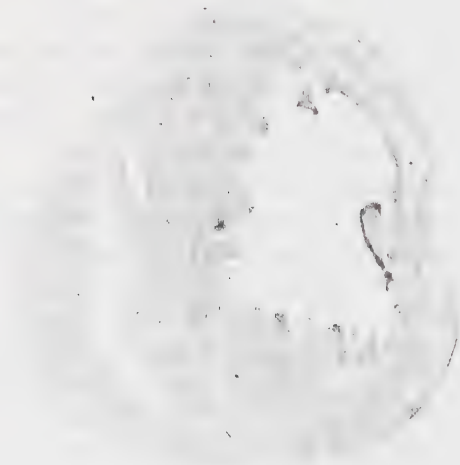
Die experimentelle Unterbindung der linken Koronararterie am Rattenherz ist ein einfaches und gut reproduzierbares Verfahren zur Erzeugung eines Myokardinfarktes (16, 57). Histologische (16), histochemische (2, 3, 15), biochemische (64, diese Arbeit) und funktionelle (44, diese Arbeit) Parameter sind routinemäßig meßbar. Eingriffe in Stoffwechsel und Funktion können daher unter standardisierten Bedingungen untersucht werden.

Die Unterbindung der linken Koronararterie erfolgte in Anlehnung an früher beschriebene Verfahren (3, 32, 57). Die Ratte wurde mit Äther narkotisiert und im Thoraxbereich rasiert. Sie wurde dann auf einem kleinen Operationstisch fixiert. Im Bereich des tastbaren Herzschlags im vierten oder fünften Interkostalraum links wurde die Haut inzidiert, die Muskulatur stumpf auseinandergedrängt und der Thorax eröffnet. Die Wunde wurde mittels eines selbstarretierenden Wundsperrers offengehalten. Das Herz wurde nach Spaltung des Perikards durch leichten Druck auf den Thorax vorverlagert, mit einer feinen chirurgischen Pinzette gefaßt und so fixiert. Die linke Koronararterie wurde nahe der Herzbasis unter dem linken Herzhorn mit einem atraumatischen Faden der Stärke 6-0 (Fa. Braun, Messungen) unterbunden. Das Herz wurde rasch zurückverlagert und der Brustkorb unter manueller Druckbeatmung mit Catgut der Stärke 3-0 (Fa. Dr. Ruhland Nachfolger, Neustadt a.d. Donau) verschlossen, wobei für eine lückenlose Abdichtung gesorgt wurde. Im Thorax verbliebene Luft wurde durch Druck auf den grade verschlossenen Brustkorb exprimiert. Anzeichen für postoperative Ateminsuffizienzen wurden nicht beobachtet. Die Muskulatur wurde ebenfalls mit 3-0-Catgut vernäht. Der Hautschluß erfolgte mit einem normalen Faden.

Die Operation wurde unter hygienisch sauberen, aber nicht aseptischen Bedingungen durchgeführt. Postoperative Infektionen traten nicht auf.

Der eigentliche Eingriff am offenen Thorax dauerte meist weniger als eine Minute, der gesamte Eingriff nicht länger als zehn Minuten. In geübten Händen war die Operation praktisch immer erfolgreich.

Abb. 2: Histologisches Bild des Myokardinfarktes der Ratte. 4.postoperativer Tag. Beachte die narbige Verdünnung der freien Wand des linken Ventrikels im Vergleich zum nichtinfarzierten Ventrikelseptum. Schnitt in mittlerer Höhe der Ventrikel, HE-Färbung, fünffache Vergrößerung.



Infarziertes Gewebe war als ischämischer Bezirk im Bereich von Herzspitze und linker Kammer bereits nach 24 Stunden gut sichtbar. Nach 96 Stunden fand sich eine Verdünnung und ein narbiger Ersatz im Infarktbe- reich (Abb.2). Die Infarktgröße wurde am Versuchsende mit der CPK-Methode bestimmt (s. B.III.3.3, C. 1).

Bei Kontrolltieren (schein-operierte Tiere) wurde nach Thorakotomie und Vorverlagerung des Herzens lediglich das Perikard gespalten und das Herz mit der chirurgi- schen Pinzette gefaßt und für einige Sekunden gehalten. Dann wurde der Thorax wie beschrieben verschlos- sen.

3. Hämodynamische Messungen

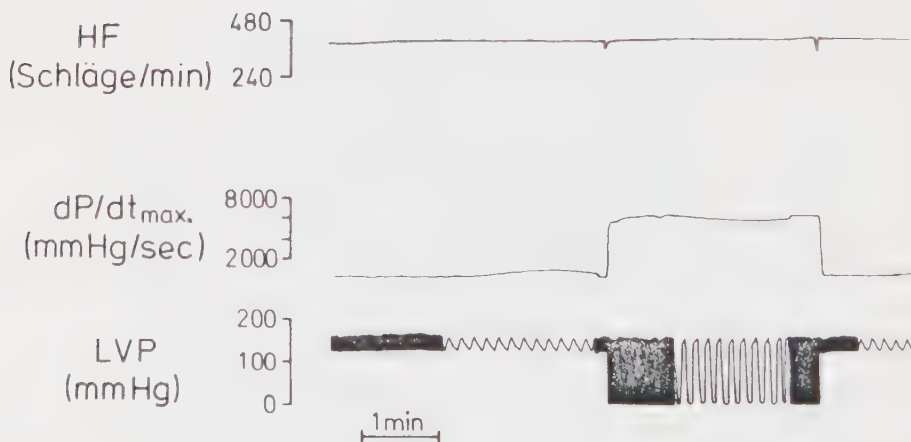
Die Messung der hämodynamischen Parameter Herzfrequenz (HF), linksventrikulärer systolischer (LVSP) und end- diastolischer (LVEDP) Druck und Anstiegsgeschwindig- keit des LVSP als Maß für die Kontraktilität ($dp/dt_{max.}$) erfolgte invasiv mit einem Ultraminiatur- Kathetertip-Manometer (Modell PR 249, Millar Instru- ments, Inc., Houston, Texas). Es handelt sich dabei um einen Katheter von 0,5 Millimeter äußerem Durchmesser, an dessen Spitze sich ein druckempfindlicher Kopf von fünf Millimeter Länge und 0,9 Millimeter äußerem Durchmesser befindet. Der Sensor hat eine Eigenreso- nanz von 35 kHz. Er war über ein Überträger-Kontroll- system (Millar Modell TC 100, Millar Instruments, Inc.) und ein Elektromanometer (Modell HSE, Fa. Hugo Sachs Elektronik, Hugstetten) an ein Differenzierge- rät (Physio-Differentiator, Fa. Hugo Sachs Elektronik) angeschlossen. Aufgezeichnet wurden die Messungen mit

Abb. 3: Direkte Messung hämodynamischer Parameter am Rattenherzen.

Oben Herzfrequenz (HF), Mitte maximale Anstiegsgeschwindigkeit des linksventrikulären systolischen Druckes ($dP/dt_{\max.}$), unten Aorten- und linksventrikuläre Druckkurve (LVP).

Beim Einführen des Katheters in die linke Herzkammer Abfall des diastolischen Aortendruckes auf den linksventrikulären diastolischen Druck. Systolischer Aortendruck und LVSP sind gleich: keine experimentelle Aortenstenose! Bei Rückzug des Katheters in die Aorta wieder normale Aortendruckkurve.

Modifiziert nach (70).



einem Beckman-Dynographen (Modell RM, Beckman Instruments) oder einem Gould Brush 2600 Schreiber.

Der Katheter wurde zunächst 30 Minuten in Wasser gelegt. Mit Thiobutabarbital (Inaktin^R, Fa.Byk-Gulden-Pharma, Konstanz, Dosierung 80 mg/kg Körpergewicht s.c.) narkotisierte Ratten wurden tracheotomiert, um eine freie Atmung über die Dauer des Versuchs zu garantieren. Anschließend wurde die rechte Arteria carotis freipräpariert, mit einer feinen Koronarschere inzidiert, der Meßkatheter eingeführt und rasch in die linke Herzkammer vorgeschoben. Die Lage des Katheters wurde anhand der Druckkurve kontrolliert (Abb.3): man sieht, daß aortaler systolischer Druck und LVSP gleich sind, während der aortale diastolische Druck beim Eintritt in die Herzkammer auf den linksventrikulären diastolischen Druck abfällt. In dieser Position wurde der Katheter fixiert, die A.carotis nach kranial ligiert. Nach der Katheterisierung wurde 15 Minuten die Einstellung eines steady state abgewartet. Abb.3 zeigt, daß der Katheter selbst keine experimentelle Aortenstenose im Bereich der Aortenklappe darstellt: LVSP und aortaler systolischer Druck sind gleich.

Der Vorteil dieses neuen Meßverfahrens ist, daß die Herzfunktion direkt intrakardial und artefaktfrei gemessen werden kann.

III. Analytische Verfahren

1. Herstellung von Gewebeextrakten und -homogenaten

Zur Bestimmung der Gewebekonzentrationen von ATP, ADP, und AMP wurden die Rattenherzen nach breiter Thorako-

tomie rasch exziiert, sofort in Freon 12^R (Fa. TEGA, Würzburg) bei -158 °C tiefgefroren und bis zur Weiterverarbeitung in flüssigem Stickstoff gelagert. Zur Aufarbeitung wurden sie zunächst mit Hilfe eines kleinen Bohrers unter flüssigem Stickstoff von äußeren Blutresten und Blut in den Herzkammern befreit. Die freie Wand des rechten Ventrikels wurde entfernt. Anschließend wurden die Herzen unter flüssigem Stickstoff pulverisiert und gemäß der von GERLACH & JANKE angegebenen Methode (21) in 2 ml 0,3 N HClO₄ bei 0 °C extrahiert, zentrifugiert, auf pH = 7,0 neutralisiert und erneut zentrifugiert. Der Überstand wurde anschließend zur Papierchromatographie gebracht.

Zur Bestimmung der Adenin-Nukleotid-Biosynthese wurden die Herzen, wie von ZIMMER et al. (89) angegeben, ebenfalls nach breiter Thorakotomie rasch entfernt, von äußeren Blutresten befreit und in flüssigem Stickstoff eingefroren. Sie wurden anschließend pulverisiert, extrahiert, zentrifugiert und neutralisiert. Der Überstand wurde säulen- und papierchromatographisch aufgearbeitet.

Zur Bestimmung der Aktivität von Kreatinphosphokinase (CPK, E.C.2.7.3.2) im Herzmuskel wurde das Homogenat nach der von KJEKSHUS & SOBEL (33) entwickelten Methode gewonnen. Die Herzen wurden nach rascher Exziiierung zunächst in eiskaltem Homogenisierungspuffer blutfrei gespült. Dies geschah über eine Kanüle, die nach der Eröffnung des Brustkorbes über einen Einschnitt in die Aorta ascendens eingebunden worden war und nach Exzision des Herzens zur retrograden Perfusion des Gewebes über die Koronararterien benutzt werden konnte. Es wurde dann mit einer Schere die

freie Wand des rechten Ventrikels entfernt, das Herz grob zerkleinert und nach Zugabe von 15 ml Homogenisierungspuffer mit einem Ultra-Turrax-Gerät (Ika-Werk, Staufen i.Brsg.) homogenisiert. Das Homogenat wurde in einer Sorvall-Zentrifuge (Modell Sorvall superspeed RC 2-B, Fa. Hormuth & Vetter, Wiesloch) bei 11.500 g für zehn Minuten zentrifugiert, der Überstand dekantiert und nochmals zentrifugiert. Der neuerliche Überstand wurde zur photometrischen CPK-Messung und zur Eiweißbestimmung verwendet.

Zur Bestimmung der Enzymaktivität der G-6-PDH wurden Herzen exzidiert und retrograd perfundiert wie beschrieben. Danach wurden sie in 3 ml einer KCl-KHCO₃-Lösung homogenisiert. Der pH-Wert des Homogenats wurde mit 0,1 N NaOH auf 7,0 eingestellt. Dann wurde der Gewebeextrakt 30 Minuten bei 30.000 g zentrifugiert. Anschließend wurde das Homogenat in Silikon-Schläuchen gegen KCl-KHCO₃-Lösung 15 bis 20 Stunden dialysiert. Der gewonnene Überstand wurde unmittelbar zur Proteinbestimmung und zur enzymatischen Messung verwendet.

2. Trockengewicht

Für die Trockengewichtsbestimmung wurde ein Teil des in flüssigem Stickstoff pulverisierten Gewebes (s. B.III.1) bei 100 °C für 24 Stunden getrocknet, gewogen, erneut für 24 Stunden getrocknet und gewogen. Alle Angaben pro Gramm Feuchtgewicht wurden auf 20 % Trockengewicht korrigiert.

3. Substratbestimmungen

3.1. ATP, ADP

Zur Bestimmung von Adenosintriphosphat (ATP) und Adenosindiphosphat (ADP) wurde nach der von GERLACH et al. (20) beschriebenen Methode verfahren. 0,1 ml Extrakt (s. B.III.1.) wurde auf Papiere, die mit EDTA gewaschen worden waren, aufgetragen und es wurde für 36 Stunden eine absteigende Papierchromatographie in zwei organischen Lösungsmittelsystemen durchgeführt. In der zweiten Dimension folgte dann für zehn Stunden eine weitere, jetzt aufsteigende Papierchromatographie in einem organischen, Trichloressigsäure (TCA) enthaltenden Lösungsmittelsystem. Nach jedem Trennungsvorgang wurden die Papiere getrocknet, ATP und ADP lokalisiert und ausgeschnitten. Anschließend wurde der Phosphatgehalt nach BARTLETT (20) nach Veraschung photometrisch bei 820 nm (Modell PMQ-II, Fa. Zeiss, Wetzlar) bestimmt. Die Werte wurden als $\mu\text{mol/g}$ Feuchtgewicht angegeben.

3.2. AMP

Auch das Verfahren zur Bestimmung der Konzentration von Adenosinmonophosphat (AMP) stammt von GERLACH et al. (20). Danach wurden 0,5 ml Extrakt auf Papiere, die mit HCl gewaschen worden waren, übertragen und zehn Stunden einer aufsteigenden Papierchromatographie unterzogen. AMP wurde auf dem Papier lokalisiert, ausgeschnitten und eluiert. Dann wurde eine weitere, jetzt absteigende, 17stündige Papierchromatographie angeschlossen. Nach Markierung und erneuter Elution wurde die Extinktion des Eluats in einem PMQ-II-Photo-

meter (Fa. Zeiss) bei 259 nm gemessen. Die Angabe der Werte in $\mu\text{mol AMP/g}$ Feuchtgewicht erfolgte unter Berücksichtigung der Extinktion eines Papiereluats (sog. blank).

3.3. CPK

Die Bestimmung der Aktivität der Kreatinphosphokinase (CPK, E.C.2.7.3.2) erfolgte nach der von ROSALKI (53) angegebenen Methode. 0,1 ml des 1:50 verdünnten Überstandes des Herzhomogenats (s. B.III.1) wurden in einem Reaktionsgemisch mit Puffer (pH 6,8), AMP, ADP, Glukose, NADP^+ , H_2O , G-6-PDH und Hexokinase(HK) gegeben und die Reaktion durch Zugabe von Kreatinphosphat (CrP) gestartet. Die Zunahme der Extinktion, die sich aus der Reduktion von NADP^+ zu $\text{NADPH} + \text{H}^+$ ergab, wurde photometrisch (Modell PMQ III, Fa.Zeiss) und mit einem x-y-Schreiber (Modell Servogor S, Fa.Metrawatt) aufgezeichnet. Zur Berechnung der Aktivität von CPK wurde die Extinktionszunahme in einem linearen Bereich, der normalerweise 20 bis 35 Minuten dauerte, gewertet. Die Werte wurden angegeben in ml.U./mg Protein unter Berücksichtigung des Verdünnungsfaktors.

3.4. Proteine

Die Bestimmung des Proteingehaltes im Überstand des Herzhomogenats wurde nach dem modifizierten Biuret-Verfahren (52) durchgeführt. 0,1 ml dialysierte Probe wurden in 6 % Trichloressigsäure (TCA) gefällt. Das Präzipitat wurde zentrifugiert, in 1 ml Biuret-Reagenz

gelöst, geschüttelt und erneut zentrifugiert. Nachdem die Extinktion des Überstandes bei 546 nm im PMQ-II-Photometer (Fa. Zeiss) gemessen worden war, wurde anhand einer Eichkurve die Proteinkonzentration in Milligramm ermittelt.

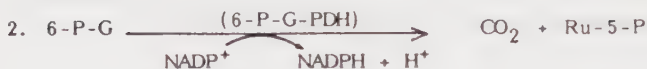
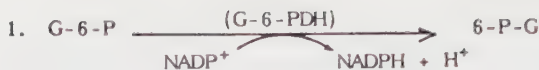
4. Bestimmung der Neusynthese von Adenin-Nukleotiden und Proteinen

Zur Bestimmung der Biosynthese von Adenin-Nukleotiden kam ein Verfahren mit kombinierter Säulen- und Papierchromatographie zur Anwendung (89). Den Ratten wurde zunächst 1-¹⁴C-radioaktiv markiertes Glycin intravenös (250 mC/kg in 1 ml 0,9% NaCl) injiziert. Nach 60 Minuten wurden die Herzen, wie unter B.III.1 beschrieben, rasch exzidiert und tiefgefroren. An die Extraktion schloß sich eine erste Säulenchromatographie an (Säulenmaterial Dowex 50xW8), durch die Purine und Pyrimidine als eine Fraktion gewonnen wurden. Das Eluat wurde verdampft und mit 3 ml 1 N HCl hydrolysiert. Das Hydrolysat wurde erneut säulenchromatographisch (Dowex 50 H⁺) getrennt: durch Elution mit 65 ml 1 N HCl wurden v.a. verunreinigende Aminosäuren entfernt. 25 ml 6 N HCl dienten zur Elution der Purin-Basen und Pyrimidin-Derivate, besonders des Adenins aus den ursprünglichen Adenin-Nukleotiden. Adenin wurde dann papierchromatographisch auf Papieren, die mit HCl gewaschen worden waren, isoliert. Das Lösungsmittel enthielt: Methanol 160 ml, n-Butanol 40 ml, Äthanol 100 ml, 32 % HCl 25 ml und H₂O 75 ml. Adenin wurde auf dem Papier lokalisiert, ausgeschnitten und in 0,1 N HCl eluiert. Die Adenin-Konzentration wurde

spektralphotometrisch bestimmt (PMQ 11, 262 nm). Die Radioaktivität des Eluats wurde in einem Flüssigkeitsszintillationszähler gemessen (in Zerfall pro Minute = dpm). Raten der de-novo-Synthese der Adenin-Nukleotide wurden unter Berücksichtigung der Gesamtradioaktivität dieser Verbindungen und der mittleren spezifischen Aktivität von intrazellulärem Glycin ermittelt (89). Die zur Messung notwendige Reinigung der Proteine wurde, wie von ZIMMER et al. (86) angegeben, durchgeführt. Der Gewebeextrakt wurde zunächst dreimal in HClO_4 gewaschen. Der unlösliche Teil wurde dann einem Delipidationsverfahren unterzogen und anschließend 24 Stunden bei 37 °C in Soluene TM 100 gelöst. Die Radioaktivität wurde in Aliquots der klaren Lösung gemessen (in dpm/g Gewebe). Die Raten der Protein-Biosynthese wurden berechnet, indem die Radioaktivität der Proteine auf die mittlere spezifische Aktivität von intrazellulärem Glycin bezogen wurde.

5. G-6-PDH

Die spezifische Aktivität der Glukose-6-Phosphat-Dehydrogenase (G-6-PDH, E.C.1.1.1.49) wurde im Prinzip in der von GLOCK und McLEAN (23) angegebenen Weise bestimmt. Die zu messenden Reaktionen gehören zum oxidativen Teil des HMS (Abb. 1); erstens die Dehydrierung von G-6-P zu 6-P-G; zweitens die Dehydrierung und Decarboxylierung der 6-P-G zu Ru-5-P und CO_2 . Bei beiden Reaktionen ist NADP^+ der Protonen-Akzeptor.



Die Reduktion von NADP^+ zu $\text{NADPH} + \text{H}^+$ wurde photometrisch bei 340 nm und 25 °C 15 Minuten lang gemessen (PMQ III; 2 cm Lichtweg). Da das entstandene $\text{NADPH} + \text{H}^+$ aus zwei Quellen stammt, war der gemessene Extinktionswert zunächst unspezifisch. Durch die Verwendung von 6-P-G als Substrat in einem ersten und die Verwendung von G-6-P + 6-P-G in einem zweiten Schritt allerdings ließ sich der Anteil der G-6-PDH-Aktivität an der Gesamtaktivität gut reproduzierbar bestimmen.

Das Reaktionsgemisch, das durch die genannten Substrate gestartet wurde, enthielt 0,1 M Triäthanolamin-Puffer, 0,1 M MgCl_2 , 11 mM NADP^+ , aqua bidest. und Homogenat. Der pH betrug 7,6. Die Vergleichsküvette enthielt das Reaktionsgemisch ohne Homogenat. Ihre Extinktionswerte wurden von den Werten des Reaktionsgemischs mit Homogenat abgezogen.

5. Statistik

Alle Daten wurden als Mittelwerte ($\bar{x}$) aus einer Versuchszahl n gewonnen. Jeweils der mittlere Fehler des Mittelwertes (SEM) wurde als Abweichung errechnet.

Mittelwerte aus Kontroll- und Versuchsserien wurden mittels t-Test nach STUDENT für unverbundene Stichproben miteinander verglichen. Der ermittelte t-Wert diente zur Bestimmung des p-Wertes (8).

C. E R G E B N I S S E

I. Infarktnachweis

Der Myokardinfarkt konnte bereits nach 24 Stunden eindeutig makroskopisch als ischämischer Bezirk identifiziert werden. Im weiteren Verlauf trat eine Verdünnung und Narbenbildung dazu (Abb.2).

Außerdem wiesen wir den Infarkt enzymatisch durch die verminderte Aktivität der Kreatinphosphokinase (CPK, E.C.2.7.3.2.) im Linksherz-Homogenat nach. Abb.4 zeigt, daß die Enzymaktivität im linken Herzen bereits nach 24 Stunden signifikant erniedrigt war ($4820 \text{ mU/mg Protein} \pm 358$, vs. 6288 ± 218). Nach 96 Stunden war sie weiter auf weniger als 60% des Kontrollwertes abgefallen (3600 ± 117). Der signifikante Unterschied zwischen den Enzymaktivitäten einen Tag und vier Tage postoperativ erklärt sich aus der Dynamik des Infarktgeschehens (s.Einleitung, 2, 3, 16, 31, 48).

II. Stoffwechsel-Veränderungen im nichtinfarzierten Myokard

1. Biosynthese der Adenin-Nukleotide

Die Biosynthese der AN war bereits 24 Stunden nach Gefäßokklusion um über 400 % von $6,0 \text{ nmol/g/h}$ auf $31,5 \text{ nmol/g/h}$ angestiegen (Abb. 5 Mitte). 48 Stunden nach Infarkteintritt war sie nicht weiter gesteigert. Das zeigt, daß die AN-Biosynthese offenbar sehr rasch maximal stimuliert wurde.

Abb.4: CPK-Aktivität im linken Herzen von Ratten nach Ligatur der A. coronaria sinistra.

Abb.4: CPK-Aktivität im linken Herzen von Ratten nach Ligatur der A. coronaria sinistra.

Ko.: Kontrolltiere.

HI: Ratten mit experimentellem Myokardinfarkt.

Werte: $\bar{x} \pm \text{SEM}$, in Klammern Anzahl der Experimente.

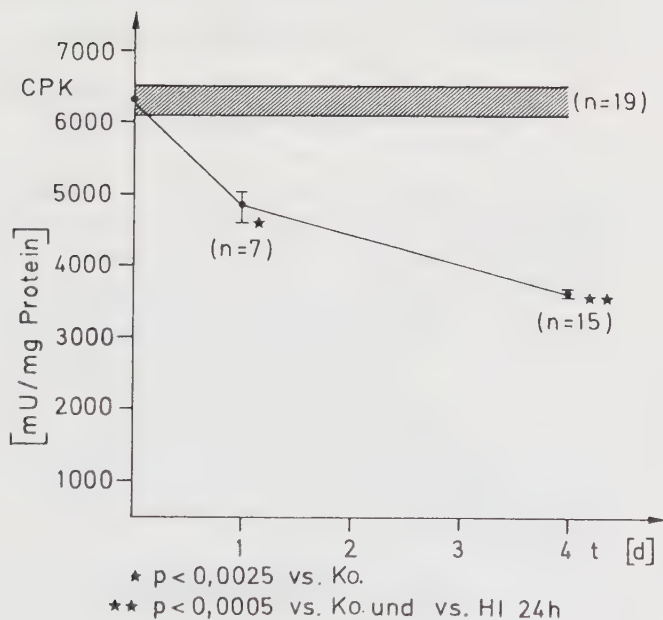
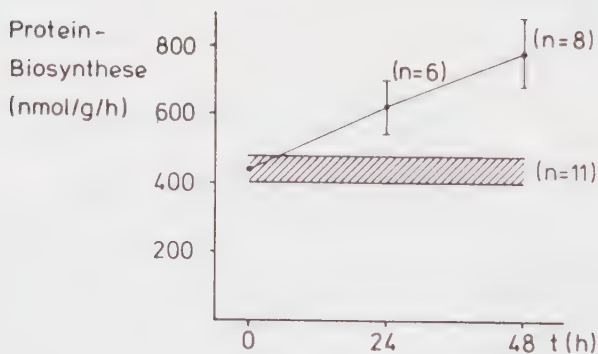
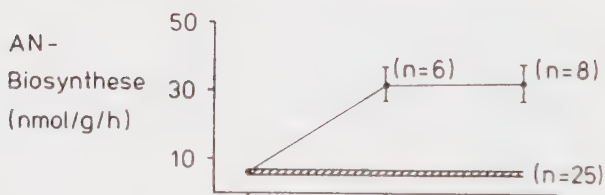
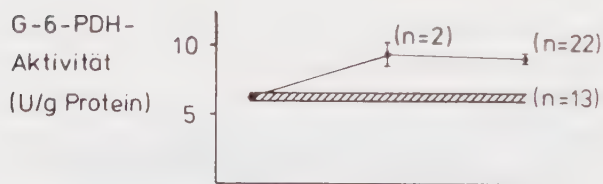


Abb. 5: Aktivität der G-6-PDH (oben), Raten der Adenin-Nukleotid-Synthese de novo (AN-Biosynthese; mitte) und der Protein-Biosynthese (unten) im nichtinfarzierten Myokard von Ratten.

Werte: $\bar{x} \pm \text{SEM}$, in Klammern Anzahl der Experimente.



2. G-6-PDH-Aktivität

Die G-6-PDH-Aktivität als ein Maß für den Durchsatz durch den HMS, der die AN-Synthese begrenzt, ist in Abb. 5 im oberen Teil dargestellt. Demnach war der Anstieg der Enzymaktivität innerhalb der ersten 24 Stunden bereits maximal (Kontrolle: $6,20 \pm 0,27$ U/g Protein, HI 24 h: $9,25 \pm 0,85$, HI 48 h: $8,99 \pm 0,33$). Er ging mit dem Anstieg der AN-Syntheseraten parallel.

3. Protein-Biosynthese

Die Ergebnisse der Bestimmung der Protein-Biosynthese zeigt Abb. 5 im unteren Teil: Wie die AN-Biosynthese war auch die Protein-Biosynthese im nichtinfarzierten Myokard 24 Stunden nach dem Infarkt stimuliert ($437 \text{ nmol/g/h} \pm 38$ präop. vs. 623 ± 78 Tag 1).

Im Gegensatz zum Verhalten der AN-Synthese kam es aber nach 48 Stunden zu einem weiteren Anstieg auf $782 \text{ nmol/g/h} \pm 105$. Dieser zeitversetzte Anstieg von AN-de-novo-Synthese und Protein-Biosynthese ist ein Verhalten, das sich auch bei anderen experimentellen Hypertrophie-Modellen findet (76).

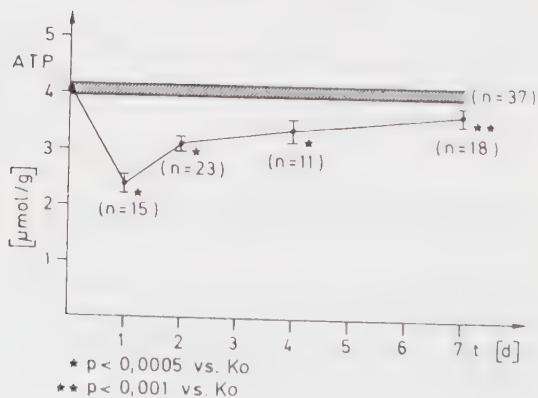
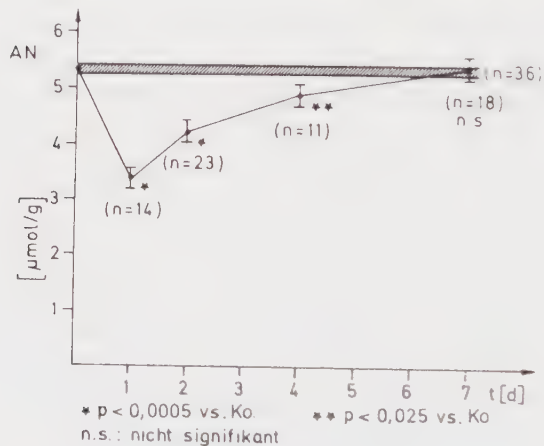
4. Konzentrationen der Adenin-Nukleotide

Das Verhalten der Konzentrationen der gesamten Adenin-Nukleotide (AN) bzw. des Adenosintriphosphats (ATP) im nichtinfarzierten Myokard ist aus der Abb. 6 ersichtlich.

Abb. 6: Konzentrationen der gesamten Adenin-Nukleotide (AN) und des ATP im nichtinfarzierten Myokard von Ratten.

Ko.: Kontrolltiere

Werte: $\bar{x} \pm \text{SEM}$, in Klammern Anzahl der Experimente.



Die Abbildung zeigt, daß die Gewebekonzentration der AN und das ATP zunächst stark abfielen, um dann im Laufe von etwa sieben Tagen wieder auf die Höhe der präoperativen Kontrollwerte anzusteigen. Der initiale Abfall der Konzentrationen betrug 37 % bezüglich AN ($5,323 \mu\text{mol/g} \pm 0,094$ präop. vs. $3,360 \pm 0,166$ Tag 1) und 41 % bezüglich ATP ($4,048 \mu\text{mol/g} \pm 0,073$ präop. vs. $2,386 \pm 0,162$ Tag 1). Nach 48 Stunden bestand immer noch ein Defizit von 21 % (AN) respektive 23 % (ATP). Am siebten Tag postoperativ war die Konzentration der AN nicht mehr signifikant verschieden von den Kontrollwerten ($5,323 \mu\text{mol/g} \pm 0,094$ präop. vs. $5,349 \pm 0,217$ Tag 7). ATP dagegen war noch signifikant erniedrigt ($4,048 \mu\text{mol/g} \pm 0,073$ präop. vs. $3,655 \pm 0,156$ Tag 7). Es kam also trotz der frühen Stimulierung der AN-Biosynthese zu einem deutlichen Abfall der myokardialen AN, der erst nach sieben Tagen wieder ausgeglichen werden konnte.

5. Wirkung von Propranolol

Applikation des β -Blockers Propranolol ($4 \times 10 \text{ mg/kg KG s.c.}$, einmal prä- und dreimal postoperativ) konnte den Anstieg der AN-Synthese-Rate nicht hemmen. Die Ergebnisse dieser Versuche zeigt Abb. 7: Bei einem Kontrollmittelwert von $6,0 \text{ nmol/g/h} \pm 0,7$ kam es bei den infarzierten Herzen ohne β -Blocker nach 48 h zu einem Anstieg auf $32,3 \text{ nmol/g/h} \pm 5,6$, während mit Propranolol behandelte Infarkt Herzen eine mittlere Syntheserate von $33,8 \text{ nmol/g/h} \pm 3,2$ aufwiesen. Auch der Anstieg der G-6-PDH-Aktivität wurde durch Gabe von Propranolol nicht verhindert (HI 48 h: $8,99 \text{ U/g Protein} \pm 0,33$, $n=22$; HI 48 h + Prop. 9,20: $\pm 0,77$, $n=5$).

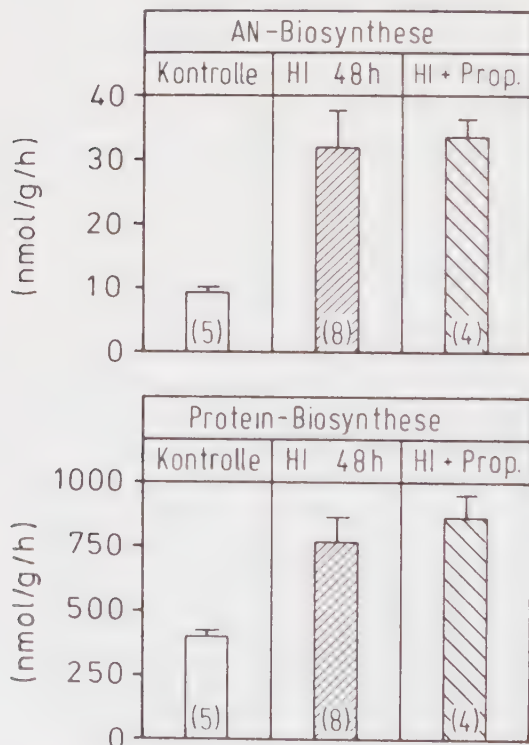
Abb.7: Raten der Adenin-Nukleotid-Synthese de novo (AN-Biosynthese; oben) und der Protein-Biosynthese (unten) nichtinfarzierten Myokard von Ratten.

Kontrolle: schein-operierte Ratten.

HI 48 h: Ratten mit experimentellem Myokardinfarkt ohne Intervention.

HI + Prop.: Ratten mit experimentellem Myokardinfarkt und Gabe von Propranolol (β -Blocker) 4 x 10mg/kg KG s.c.

Werte: $\bar{x} \pm$ SEM, in Klammern Anzahl der Experimente.

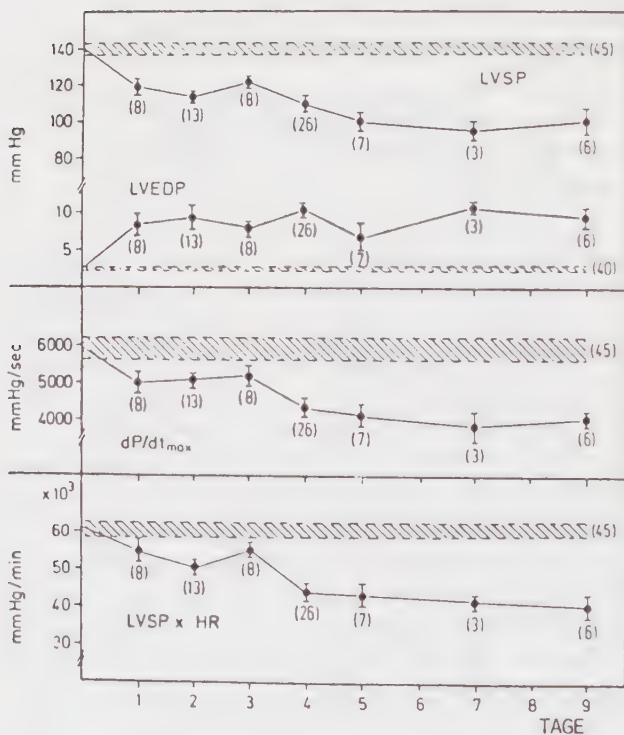


III. Hämodynamik

Für die hämodynamischen Messungen wurde das bereits unter B.II.3 ausführlich beschriebene Ultraminiatur-Kathetertip-Manometer (Modell PR-249) verwendet, das über die rechte Arteria carotis in den linken Ventrikel vorgeschoben wurde. Von den gemessenen Parametern zeigte die Herzfrequenz keine signifikanten Veränderungen gegenüber Kontrollwerten. Sie war nur während der ersten 48 Stunden nach Koronarokklusion leicht erhöht. Das Verhalten der übrigen Parameter zeigt Abb. 8. Der LVSP fiel auf etwa 70 % des Kontrollwertes ab (140 ± 3 mm Hg präop. vs. 100 ± 7 Tag 9), gleichzeitig stieg der enddiastolische Druck in der linken Herzkammer, LVEDP, auf das mehr als vierfache des präoperativen Wertes an ($2,22$ mm Hg $\pm 0,2$ vs. $9,23 \pm 1,3$ Tag 9). Die Kontraktilität des Herzens, gemessen als $dP/dt_{\max}$ (maximale Anstiegsgeschwindigkeit des LVSP), verminderte sich von 6147 ± 210 mm Hg/s präop. auf 4000 ± 195 am 9. Tag, also um 35 %. Das Druck-Frequenz-Produkt ($HF \times LVSP$), lag am neunten postoperativen Tag bei 65 % des Kontrollwertes (61125 mm Hg/min. ± 1645 präop. vs. 39815 ± 2917 Tag 9). Es kam also infolge des Infarktes zu einer allgemeinen Verminderung der hämodynamischen Parameter. Prozentual am deutlichsten war dabei die massive Zunahme des LVEDP. Von Interesse war auch die Beobachtung, daß offensichtlich am vierten postoperativen Tag der Infarkt ein steady state erreichte, da die gemessenen Werte des 4. Tages nicht mehr wesentlich von denen des 9. Tages abwichen.

Abb. 8: Häodynamische Parameter nach Ligatur der A. coronaria sinistra (experimenteller Herzinfarkt) bei der Ratte.

Werte: $\bar{x} \pm \text{SEM}$, in Klammern Anzahl der Experimente.



IV. Einfluß von Ribose auf die Stoffwechsel-Parameter

Zur Klärung der Frage, ob Ribose einen Einfluß auf den AN-Stoffwechsel im nichtinfarzierten Myokard hat, wurden Ratten mit 200mg Ribose/kg KG/h i.v. dauerinfundiert. Die Infusion wurde kurz vor der Gefäßunterbindung gestartet. Kontrolltieren wurde im gleichen Zeitraum 0,9% NaCl-Lösung infundiert. Diese Experimente wurden in einem zeitlichen Abstand zu den bereits beschriebenen Versuchen durchgeführt. Da die Kontrollwerte in den jeweiligen Versuchsreihen etwas voneinander abwichen, wurden hier nur scheinoperierte Tiere zur Bewertung herangezogen, die im Rahmen dieser Experimente operiert worden waren.

1. AN-Biosynthese unter Ribose

Abb. 9 zeigt, daß die ohnehin nach einem Infarkt im nichtinfarzierten Myokard stimulierte AN-Synthese durch eine Ribose-Dauer-Infusion (Ri) innerhalb von 24 Stunden weiter gesteigert wurde, und zwar auf 850 % des Kontrollwertes bzw. 165 % des Wertes gleichlang mit isotoner Kochsalzlösung behandelter Tiere ($6,0 \text{ nmol/g/h} \pm 0,7$ Kontrolle vs. $31,5 \pm 5,3$ HI + NaCl vs. $51,5 \pm 6,4$ HI + Ri). Der Effekt war auch nach 48 Stunden deutlich ausgeprägt.

2. Gewebekonzentrationen der AN unter Ribose

Den Einfluß von Ribose auf die Gewebespiegel von ATP und den gesamten AN zeigt Abb. 10. Wie bei der Stimulierung der AN-Synthese durch Ribose zu erwarten, war im ganzen Beobachtungszeitraum die Gewebeskonzentration der AN im nichtinfarzierten Myokard bei den Ribose-

Abb. 9: Raten der Adenin-Nukleotid-Synthese de novo (AN-Biosynthese) im nichtinfarzierten Myokard von Ratten 24 und 48 h nach Ligatur der A. coronaria sinistra.

Kontrolle: schein-operierte Tiere

HI: Ratten mit experimentellem Myokardinfarkt und 0,9%-NaCl-Infusion.

HI + Ribose: Ratten mit experimentellem Myokardinfarkt und Infusion von Ribose 200mg/kg KG/h.

Werte: $\bar{x} \pm \text{SEM}$, in Klammern Anzahl der Experimente.

* $p < 0,05$ vs. Ko.

● $p < 0,025$ vs. HI

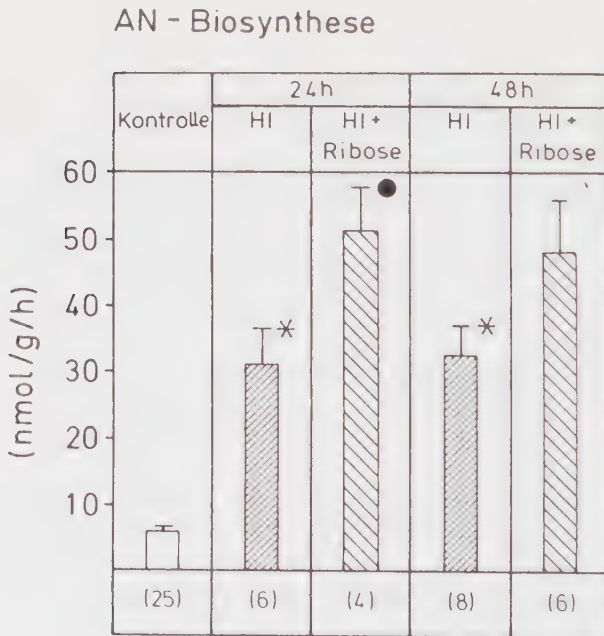


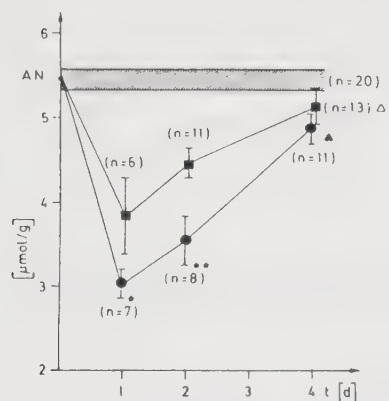
Abb. 10 : Gehalt an gesamten Adenin-Nukleotiden (AN; oben) und ATP (unten) im nichtinfarzierten Myokard von Ratten.

Ko.: Kontrolltiere.

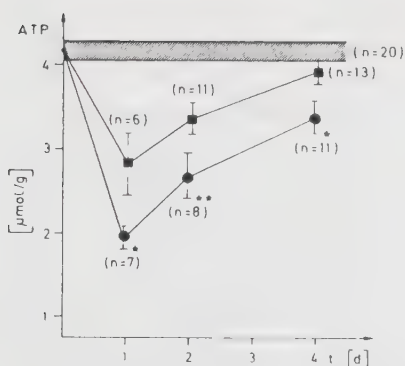
HI + NaCl: Ratten mit experimentellem Myokardinfarkt und 0.9% NaCl-Infusion. ●—●

HI + Ribose: Ratten mit experimentellem Myokardinfarkt und Infusion von Ribose 200mg/kg KG/h. ■—■

Werte: $\bar{x} \pm \text{SEM}$, in Klammern Anzahl der Experimente.



● $p < 0,025$ vs. Ribose Δ n.s. vs. Ko
 ●● $p < 0,0025$ vs. Ribose $\blacktriangle$ $p < 0,025$ vs. Ko



● $p < 0,0125$ vs. Ribose
 ●● $p < 0,025$ vs. Ribose

Tieren höher als die der Vergleichsratten. Im Gegensatz zu den Vergleichstieren erreichten ATP und AN im nichtinfarzierten Myokard von Ribose-Ratten bereits am vierten postoperativen Tag wieder Normwerte (AN: $5,323 \mu\text{mol/g} \pm 0,094$ Kontrolle vs. $5,145 \pm 0,203$ HI + Ri ; ATP: $4,048 \mu\text{mol/g} \pm 0,073$ Kontrolle vs. $3,914 \pm 0,161$ HI + Ri ; beide Differenzen statistisch nicht signifikant). Mit Kochsalz-Lösung infundierte Ratten erreichten die Normwerte erst am siebten Tag nach Infarkt, während am 4. postoperativen Tag die Konzentrationen noch signifikant unter den Kontrollmittelwerten lagen (AN: $5,323 \mu\text{mol/g} \pm 0,094$ Kontrolle vs. $4,882 \pm 0,182$ HI + NaCl , $p < 0,025$; ATP: $4,048 \mu\text{mol/g} \pm 0,073$ Kontrolle vs. $3,364 \pm 0,190$ HI + NaCl , $p < 0,0005$).

V. Einfluß von Ribose auf die hämodynamischen Parameter

Zur Frage, inwieweit die Stimulierung des AN-Stoffwechsels durch Ribose auch die Herzfunktion beeinflusst, wurden die hämodynamischen Parameter an Infarkttieren, die mit 0,9%-NaCl bzw. mit Ribose 200 mg/kg KG/h infundiert worden waren, gemessen. Die Ergebnisse sind in Abb.11 und Tab.1 aufgetragen. Es ist ersichtlich, daß sich eine signifikante Veränderung zwischen Ribose und NaCl-Tieren beim LVEDP ergab. Der LVEDP war ja der im Infarkt Herzen am stärksten veränderte hämodynamische Parameter (s. C.III). Bei Ribose-infundierten Tieren lag er nach vier Tagen um 25 % unter dem LVEDP der mit 0,9%-NaCl-Lösung behandelten Ratten ($p < 0,01$). Demnach hatte Ribose neben seiner stimulierenden Wirkung auf den Stoffwechsel auch einen positiven Effekt auf die Herzfunktion.

Tabelle 1: Hämodynamische Parameter 96h nach Ligatur
der A. coronaria sin. bei Ratten.

NaCl: Ratten, denen 0,9% NaCl-Lösung infundiert wurde.

Ribose: Ratten, denen Ribose 200mg/kg KG/h infundiert
wurde.

Werte: $\bar{x} \pm \text{SEM}$.

N:Anzahl der Experimente.

⁺:Vgl.Abb.8

⁺⁺:Vgl.Abb.11

	Kontrolle ⁺	NaCl	Ribose
HF (Schläge/min.)	433 ± 6	389 [●] ± 14	383 ^{●▲} ± 10
LVSP (mmHg)	140 ± 3	110 [○] ± 4	111 ^{○▲} ± 3
LVEDP ⁺⁺ (mmHg)	2,2 $\pm 0,2$	10,7 [○] $\pm 0,6$	8,1 ^{○△} $\pm 0,9$
dP/dt _{max.} (mmHg/s)	6147 ± 210	4331 [○] ± 236	4431 ^{○▲} ± 238
DFP (mmHg/min.)	61125 ± 1645	43819 [○] ± 2422	42386 ^{○▲} ± 1923
N	45	26	20

● n.s. vs. Kontrolle

▲ n.s. vs. NaCl

○ $p < 0,0005$ vs. Kontrolle

△ $p < 0,01$ vs. NaCl

Abb. 11. Linksventrikulärer enddiastolischer Druck bei Ratten 24 und 48 Stunden nach Ligatur der A. coronaria sinistra.

Kontrolle: schein-operierte Tiere.

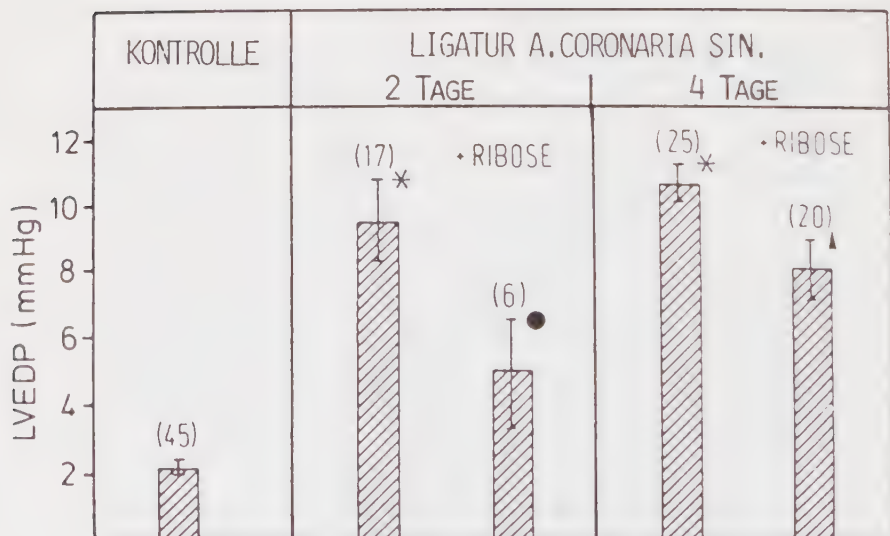
24 und 48 h: der jeweils linke Balken gilt für Ratten mit experimentellem Myokardinfarkt und 0,9%-NaCl-Infusion, der jeweils rechte (+Ribose) für Ratten mit experimentellem Myokardinfarkt und Infusion von Ribose 200mg/kg KG/h.

Werte: $\bar{x} \pm \text{SEM}$, in Klammern Anzahl der Experimente.

* $p < 0,0005$ vs. Kontrolle

● $p < 0,05$ vs. HI + Ribose

▲ $p < 0,01$ vs. HI + Ribose



VI. Einfluß von Ribose auf die CPK-Aktivität

Abschließende Experimente wurden zur Frage durchgeführt, ob Ribose neben seiner ausgeprägten Wirkung auf das nichtinfarzierte Myokard auch das ischämische Gebiet beeinflusst. Tab.2 zeigt, daß 4 Tage nach Gefäßunterbindung die mit der Infarktgröße korrelierende myokardiale CPK-Aktivität bei Tieren, die mit Ribose 200mg/kg KG/h infundiert worden waren, 63 %, bei Tieren, die mit 0,9% NaCl-Lösung infundiert worden waren, 57 % des Kontrollwertes betrug. Diese Verminderungen waren nicht signifikant verschieden. Ribose beeinflusste demnach die Infarktgröße nicht.

Tabelle 2: CPK-Aktivität im linken Herzen 96h nach Ligatur der A.coronaria sin. bei Ratten. Vgl. Abb.4.

NaCl: Ratten, denen 0,9% NaCl-Lösung infundiert wurde.

Ribose: Ratten, denen Ribose 200mg/kg KG/h infundiert wurde.

Werte: $\bar{x} \pm \text{SEM}$.

Angaben in mU/mg Protein.

In Klammern Anzahl der Experimente.

Kontrolle	NaCl	Ribose
6228	3600	3863
± 218	± 117	± 184
(19)	(15)	(10)

D. D I S K U S S I O N

1. Adenin-Nukleotid-Stoffwechsel im nichtinfarzierten Myokard nach Herzinfarkt

Unsere Befunde zeigen, daß es auch im nichtischämischen Myokard während der ersten sieben Tage nach der Unterbindung der linken Koronararterie zu einem Abfall der energiereichen Verbindungen ATP, ADP und AMP kommt. Andere Arbeitsgruppen sind in Versuchen an Ratten und Hunden zu ähnlichen Ergebnissen gekommen (3, 5, 25, 26, 64).

Daß dabei die Konzentrationen der Gesamt-Adenin-Nukleotide am siebten Tag im Gegensatz zu den ATP-Werten schon wieder Kontrollwerte erreichen, liegt eventuell daran, daß selbst bei sehr rascher Entnahme des Herzens und sofortiger Tiefgefrierung es immer zu einem gewissen Abbau von ATP zu ADP und AMP kommt, da ATP sehr rasch zu ADP und AMP dephosphoryliert wird.

Bekanntlich hypertrophiert das nichtinfarzierte Myokard kompensatorisch rechts- und linksventrikulär (44, 54). Diese Hypertrophie ist auch funktionell bedeutsam. So konnte am Hundeherzen gezeigt werden, daß drei Wochen nach Myokardinfarkt im nichtinfarzierten Gewebe dP/dt_{max} und aktive Verkürzung myokardialer Segmente signifikant zunehmen (61).

Es ist daher die Frage, ob die hier beschriebenen Veränderungen im AN- und Proteinstoffwechsel, die im Restgewebe nach einem Infarkt ablaufen, zu den Stoffwechselprozessen gehören, die zur Adaptation beitragen. Es gibt eine Reihe von tierexperimentellen Hypertrophiemodellen. Sie sind bezüglich des Stoffwechsels

Tabelle 3: Befunde zum kardialen Energie- und Protein-
stoffwechsel nach Aortenkonstriktion bei verschiedenen
Tierspezies (Hypertrophie-Modell).

Erläuterungen und Literaturhinweise im Text.

Modifiziert nach (75).

Zeit	Stoffwechselfparameter	Veränderung (%)
1h	Protein-Synthese	- 25
5h	Protein-Synthese	- 30
	Adenin-Nukleotid-Synthese	- 38
	Adenin-Nukleotid-Gehalt	- 15
	Kreatin-Phosphat-Gehalt	- 20
4-8h	RNA-Synthese	+ 60
24h	Protein-Synthese	+ 93
	Adenin-Nukleotid-Synthese	+ 90
48h	Pentose-Phosphat-Cyclus	+ 60
ab 48h	Myosin-Synthese	+117
72h	Adenin-Nukleotid-Synthese	+250
96h	Relation Herz/Körpergewicht	+ 33

z.T. bereits eingehend studiert worden. Stellvertretend soll hier das Modell der Konstriktion der Aorta in verschiedener Höhe in ihrem Verlauf bei verschiedenen Tierspezies beschrieben werden (Tab. 3, Abb. 12). Hier kommt es innerhalb von 60 Minuten nach Konstriktion zu einem Abfall der Raten der Protein-Biosynthese (86) und der AN-Biosynthese (73), einem Abfall der AN-Konzentrationen und der Konzentration des Kreatinphosphates (86). Die beginnende Aktivierung des Zellstoffwechsels wird nach etwa fünf Stunden durch die Stimulierung der RNA-Synthese deutlich (13). Die AN-Synthese findet sich nach 24 Stunden erhöht und nach 72 Stunden auf einem Maximum (65). Dementsprechend erreicht die G-6-PDH-Aktivität nach 72 Stunden ihr Maximum (78). Ihr folgt die Steigerung der Protein-Biosynthese (86). Im weiteren Verlauf steigt auch die Myosin-Synthese beträchtlich an (38), und bis 96 Stunden nach Konstriktion nimmt die Ratio Herzgewicht/Körpergewicht um 30 % auf einen Maximalwert zu (65). Das Verhalten von AN-Biosynthese, Protein-Biosynthese und G-6-PDH-Aktivität im nichtinfarzierten Myokard hat deutliche Parallelen zu den Prozessen bei Aortenkonstriktion. Die dargestellten Prozesse können demnach als Folge eines gemeinsamen Stimulus, nämlich einer vermehrten mechanischen Beanspruchung des Myokards durch overload verstanden werden (71). Zur besseren Veranschaulichung sind die Befunde bezüglich des Metabolismus beim experimentellen Herzinfarkt aus dieser Arbeit und die Befunde nach Aortenkonstriktion in Abb.12 zusammengestellt.

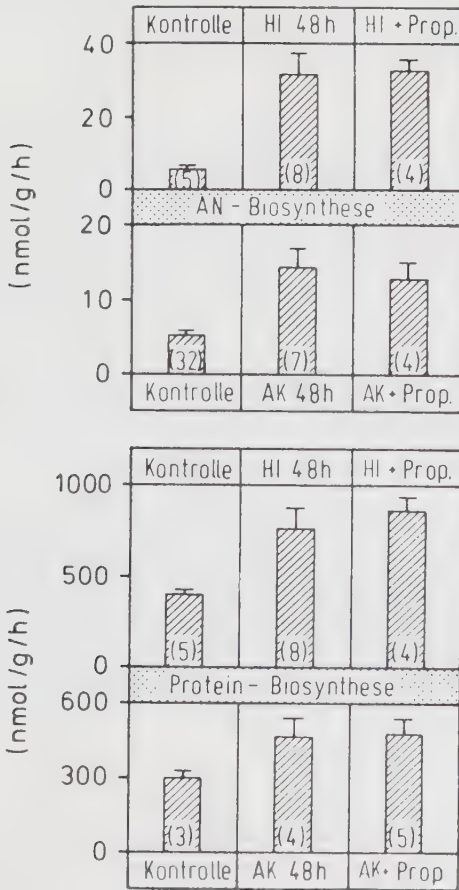
Während auch die Isoproterenol-induzierte und die durch Trijodthyronin verursachte Herzhypertrophie bezüglich AN-Synthese und Protein-Synthese den mecha-

Abb. 12: Raten der Adenin-Nukleotid-Synthese de novo (AN-Biosynthese; obere Bildhälfte) und der Protein-Biosynthese (untere Bildhälfte) bei Ratten mit experimentellem Myokardinfarkt nach Ligatur der A. coronaria sinistra (HI; jeweils oben) bzw. nach Konstriktion der Aorta abdominalis (AK; jeweils unten) auf 0.67 mm nach 48 Stunden.

Kontrolle: schein-operierte Tiere

HI/AK + Prop.: Ratten mit experimenteller Intervention unter Gabe von Propranolol (β -Blocker) 4 x 10 mg/kg KG.

Werte: $\bar{x} \pm \text{SEM}$; in Klammern Anzahl der Experimente.



nisch induzierten Hypertrophien ähneln (78), unterscheiden sich die Modelle doch hinsichtlich der Mechanismen, die zur Stimulierung des Stoffwechsels führen.

Bei der Isoproterenol-induzierten Hypertrophie wird die AN-Synthese akut stimuliert, während die Steigerung der G-6-PDH-Aktivität, also die Aktivierung des HMS, erst später einsetzt. Die Wirkung ist über β -Rezeptoren und c-AMP vermittelt und daher durch Gabe von β -Blockern vollständig hemmbar (78). Auch die Veränderungen der hämodynamischen Parameter (68) sind Folge der adrenergen Stimulation. Bei der durch Trijodthyronin-ausgelösten Hypertrophie wird ebenfalls die AN-Synthese relativ rasch stimuliert, wobei es wie bei der Isoproterenol-Hypertrophie zu einem zeitlichen versetzten Anstieg von c-AMP, AN- und Protein-Biosynthese kommt. Hier wird aber der HMS nicht stimuliert (78, 85). Auch in diesem Modell sind die Veränderungen der hämodynamischen Parameter durch β -Blockade zu verhindern. Dagegen wirken β -Blocker nicht der Stimulierung des AN-Stoffwechsels entgegen (85). Anscheinend gibt es hier eine Dissoziation zwischen der (adrenerg vermittelten) Wirkung auf die Herzfunktion und der (direkten ?) Wirkung auf den Stoffwechsel. Die Hypertrophieformen, die sich durch vermehrte Druckbelastung entwickeln, haben dagegen keinerlei adrenerge Stimulationsmechanismen. Dementsprechend spielt c-AMP in dieser Situation keine Rolle (76).

Bezüglich des Aktivierungsmechanismus gibt es verschiedene Hypothesen. Eine von MEERSON et al. (37) aufgestellte Hypothese besagt, daß der allen Hypertrophie-Modellen gemeinsame initiale Abfall der energiereichen Verbindungen der auslösende Trigger für die

Stimulierung der Adenin-Nukleotid- und Protein-Biosynthese sei. Dagegen gibt es aber eine Reihe von Einwänden. So verlaufen z.B AN- und Protein-Biosynthese nach Konstriktion der Bauchaorta bei Ratten nur während der ersten fünf Stunden parallel (86). Danach kommt es zu einem Stagnieren der AN-Synthese auf höherem Niveau, während die Protein-Synthese weiter ansteigt. Das ist allerdings nur ein indirekter Hinweis. Bei der Isoproterenol-induzierten Hypertrophie konnte aber gezeigt werden, daß die Verhinderung des Abfalls der Gewebekonzentrationen von ATP, ADP und AMP durch Stimulierung der AN-de-novo-Synthese mittels Ribose keinen Einfluß auf die Protein-Biosynthese hat: sie steigt trotzdem im Verlauf weniger Stunden stark an (87).

Wir konnten in unserem Modell ebenfalls keine hohe Korrelation von AN- und Protein-Biosynthese finden (Abb. 5). Außerdem war die Proteinsynthese bei Infarkttieren, die mit 0,9%-NaCl-Infusion behandelt worden waren, und bei Ribose-infundierten Infarkttieren gleich, obwohl die AN-Konzentrationen signifikant voneinander abwichen.

Eine andere Möglichkeit wäre, daß der Hypertrophie im nichtischämischen Myokard mechanische Faktoren zugrundeliegen, wie es auch für die Hypertrophie nach Aortenkonstriktion diskutiert wird. Tatsächlich kann ja in beiden Modellen hämodynamisch eine Mehrbelastung nachgewiesen werden, die der Stimulierung des Stoffwechsels vorausgeht. Diese liegt aber bei der Aortenkonstriktion mehr im Bereich eines erhöhten afterload (systolischer bzw. arterieller Druck), während beim Myokardinfarkt eher der preload gesteigert ist (erhöhter enddiastolischer bzw. atrialer Druck). Es wurde

aber darauf hingewiesen, daß eine preload-Erhöhung selbst gar nicht zur Stimulierung der Protein-Synthese im Rahmen einer Hypertrophie beitragen muß, weil entweder die erzeugte Wandspannung nicht ausreiche (27) oder der erhöhte Koronarfluß allein ausreiche (56). Diese Ergebnisse stammen allerdings von In-vitro-Experimenten.

Mechanische Faktoren als Auslöser einer Hypertrophie sind bisher nur an wenigen Präparationen untersucht worden. So fanden z.B. VANDENBURGH und KAUFMAN (62), daß es an Myotubuli von Hühnerembryonen, die auf einem dehnbaren Untergrund kultiviert wurden, zu Stoffwechselveränderungen kam, wie sie für hypertrophierenden Muskelgewebe typisch sind (z.B. Akkumulation von Aminosäuren und Proteinen, Steigerung des Myosinstoffwechsels).

Die absoluten Werte der Steigerung der AN-Biosynthese liegen im übrigen im Bereich der Steigerung nach Applikation von Trijodthyronin. Sie sind damit wesentlich höher als bei der durch Aortenkonstriktion und Isoproterenol ausgelösten Hypertrophie. Im letzteren Modell hat allerdings die Stimulierung der Synthese einen anderen Zeitverlauf.

Ein weiteres Tiermodell für die Entwicklung einer Hypertrophie sind die spontan hypertensiven Ratten (SHR-Okamoto). Bei ihm wurden β -Blocker ebenfalls ohne Erfolg auf die Entstehung des Hochdrucks und der linksventrikulären Hypertrophie eingesetzt (45). Die mechanische Überbelastung des Herzens wird durch β -Blocker allerdings vermindert. Daher kann angenommen werden, daß neben adrenerger Stimulation und mechanischer Beanspruchung auch genetische Faktoren zur Ent-

wicklung einer Hypertrophie des Herzens beitragen können.

II. Hämodynamik

Das von uns verwendete Meßverfahren war neu. Deshalb wird zunächst seine Zuverlässigkeit diskutiert und es werden die Meßdaten mit den Ergebnissen anderer Autoren verglichen. Für die Messungen hämodynamischer Parameter am Rattenherzen stehen neben der hier verwendeten Technik noch folgende Verfahren zur Verfügung: Messungen mit einem flüssigkeitsgefüllten Katheter (43, 44), der über die Arteria carotis eingeführt wird - ein Verfahren mit dem gleichen Zugang wie bei unserer Technik; Messungen mit einem Statham-Element, das an einer Nadel fixiert ist, die nach Thorakotomie in den linken Ventrikel eingestochen wird (11); Messungen mit einem mit einer Nadel verbundenen Katheter, wobei die Herzspitze transthorakal punktiert wird (59). Die mit den verschiedenen Verfahren gemessenen Werte sind in Tab.4 zusammengestellt. Während HF und LVSP mit einer Ausnahme im wesentlichen gleich gemessen werden, differieren die Methoden erheblich in ihren Meßergebnissen für die $dP/dt_{\max.}$. Für den flüssigkeitsgefüllten Katheter liegt dabei der Meßfehler wahrscheinlich in der sehr niedrigen Eigenfrequenz von nur 100 Hz, verglichen mit den 35 kHz des Ultraminia-tur-Kathetertip-Manometers. Der Nachteil der niedrigen Eigenfrequenz wurde auch von einem der Koautoren der Arbeitsgruppe in einer früheren Arbeit erwähnt (22).

Tabelle 4: Vergleich linksventrikulärer hämodynamischer Parameter bei Ratten in vivo mit verschiedenen Meßmethoden.

N: Anzahl der Experimente. In Klammern Literaturhinweise.

+ : Schrittmacher-kontrollierte HF.

Methode	N	HF (Schläge/min.)	LVSP (mmHg)	dP/dt _{max.} (mmHg/s)
Katheterisierung mit flüssigkeitsgefülltem Katheter (43)	17	437 ± 8	143 ± 2	17647 ± 1045
Punktion des linken Ventrikels nach Thorako- tomie mit Statham-Element (11)	5	420 ± 0 ⁺	148 ± 4	12000 ± 900
Transthorakale Punktion der Herzspitze mit Kathetertip-Manometer (59)	5	458 ± 14	98 ± 8	4507 ± 406
Katheterisierung mit Ultraminiatur-Kathetertip- Manometer (diese Arbeit)	45	433 ± 6	140 ± 3	6147 ± 210

Neben der zu hoch gemessenen $dP/dt_{\max}$, liegt übrigens auch der LVEDP mit ca. 5 mmHg bei Kontrolltieren an der oberen Grenze des Normbereiches. Grundsätzliches Problem der beiden anderen Meßverfahren ist das Verletzungspotential durch die Punktion des Herzens. Der Einwand gilt insbesondere für das Verfahren von TANAKA et al. (59). Diese Arbeitsgruppe mißt nicht nur eine geringe $dP/dt_{\max}$, sondern auch als einzige einen sehr niedrigen LVSP. Hier kann nicht ausgeschlossen werden, daß bereits bei den Kontrolltieren eine verminderte Herzfunktion (durch die Punktion) vorliegt.

Das Ultraminiatur-Kathetertip-Manometer dagegen ermöglicht ein schonendes Einführen, artefaktfreies Messen und eine langandauernde Anwendung (Abb.3). Zwar werden bei der Katheterisierung die Barorezeptoren der linken Karotisarterie durch deren kraniale Unterbindung aus dem Kreislauf ausgeschaltet, dennoch bleibt der Barorezeptoren-Reflex erhalten (Abb.13). Eine temporäre Unterbindung der Aorta abdominalis führt zu einer raschen bradykarden Reaktion und zu einer schnellen Gegenregulation des erhöhten LVSP. Die Effekte sind voll reversibel. Der schmale Katheter mit einem äußerem Durchmesser von unter einem Millimeter behindert übrigens, wie Abb.3 zeigt, die linksventrikuläre Ausstrombahn nicht. Schließlich sind auch noch Stunden nach der Katheterisierung unveränderte hämodynamische Parameter meßbar.

Zusammenfassend kann gesagt werden, daß das von uns benutzte neue Verfahren zuverlässig und artefaktfrei ist und reproduzierbare Resultate liefert.

In der vorliegenden Arbeit wurde erstmals die Herzfunktion nach Ligatur der linken Koronararterie bei der Ratte genauer charakterisiert. Der gemessene Zeit-

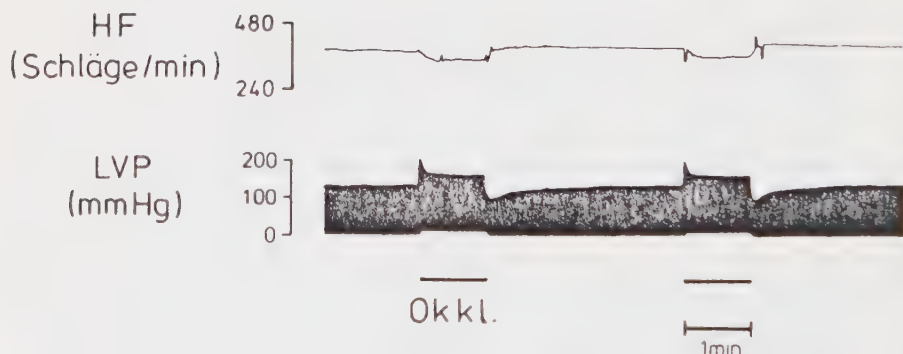
Abb. 13: Demonstration des intakten Barorezeptoren-Reflexes bei der gesunden Ratte nach Katheterisierung des linken Ventrikels über die rechte A. carotis mit dem Ultraminiatur-Katheter-Tip-Mamometer (Modell PR 249, Millar Instruments).

HF: Herzfrequenz

LVP: linksventrikulärer Druck in mm Hg

Okkl.: 1-minütige Unterbindung der Aorta abdominalis
 (experimentelle Erhöhung des afterloads).

Modifiziert nach (70).



verlauf der hämodynamischen Parameter zeigt, daß nach einem Herzinfarkt die Herzfunktion irreversibel vermindert ist: Der LVSP sinkt, während der LVEDP beträchtlich ansteigt. Die maximale Anstiegsgeschwindigkeit des LVSP als Maß für die Kontraktilität ($dP/dt_{\max.}$) und den Sauerstoffverbrauch (über die Korrelation mit dem Druckfrequenzprodukt, s.u.) fallen ebenfalls ab.

Entsprechende Befunde demonstrierten auch PFEFFER et al. (43). Sie zeigten eine wenig veränderte HF, einen reduzierten LVSP und als Maß des gestiegenen preloads einen erhöhten Druck im rechten Vorhof bei der Ratte in vivo. Untersuchungen am Hund ergaben ebenfalls eine wechselnde HF, einen Abfall des LVSP, einen hier nur geringen Anstieg des LVEDP und einen Abfall der $dP/dt_{\max.}$ (25, 61). Auch am isolierten Herzen war eine Woche nach Infarkt die Arbeitsleistung reduziert (26). Die verminderte Herzfunktion findet dabei anscheinend am 4.Tag nach Eintritt der Ischämie einen steady state, da sich die hämodynamischen Parameter im weiteren Verlauf bis zum 9.postoperativen Tag nicht mehr wesentlich ändern. Dieser konstante Verlauf ist wohl auch Folge der Tatsache, daß die Gefäße der Ratten eigentlich unbeschädigt, also z. B. nicht sklerotisch verändert sind. Es ist daher nicht zu erwarten, daß die Entwicklung der Gewebsnekrose, wie oft klinisch, einen progredienten oder schubweisen Verlauf durch zunehmende Stenosierung und Thrombosierung zeigt.

Auf das Druckfrequenzprodukt (DFP) soll noch kurz gesondert eingegangen werden. Für dieses Produkt aus HF und LVSP besteht eine hohe Korrelation sowohl zur Kontraktilität (22) als auch zum Sauerstoffverbrauch (14, 41). Die beim Menschen gefundene Korrelation zur Kontraktilität (22) konnten wir für das Rattenherz

bestätigen (Abb.8). Sie gilt auch beim Meerschweinchen-Herz (70). Außerdem deutet ein vermindertes DFP nach Infarkt auf einen verminderten myokardialen Sauerstoffverbrauch hin. Dem liegt wahrscheinlich der Untergang von stoffwechselaktivem Herzmuskelgewebe zugrunde. Die Verminderung des DFP um ca. 30 % gegenüber den Kontrollwerten stimmt ja größenordnungsmäßig in etwa mit der reduzierten CPK-Aktivität (-43 %) überein. Die Differenz ließe sich mit der Steigerung der Stoffwechselaktivität im nichtinfarzierten Restmyokard zwanglos erklären.

IV. Einfluß von Ribose auf AN- und Protein-Biosynthese

Es wurde dargestellt, daß in Situationen, die ein Mißverhältnis zwischen Energiebedarf und Energieproduktion verursachen, es zu einem Verlust an Vorstufen der AN kommen kann, weil ein Teil der Metaboliten gut membrangängig ist. Es wurde weiter gesagt, daß in dieser Situation vermehrt AN neu gebildet werden, wobei der HMS bzw. der Pool an verfügbarem PRPP der Hauptengpaß des Stoffwechselweges sind. Aus Abb.1 geht hervor, daß Ribose diese Engpässe zu umgehen vermag. Es wurde daher die Hypothese aufgestellt und experimentell erhärtet, daß Ribose erstens die AN-Synthese im nichtinfarzierten Myokard stimuliert und dies zweitens zu einer beschleunigten Restitution der myokardialen AN beiträgt. Unsere Befunde zeigen dabei, daß unter Ribose im Vergleich zu unbehandelten (mit 0,9%-NaCl infundierten) Tieren die Konzentrationen der energiereichen Phosphate immer höher liegen und auch die Normbereiche früher wieder erreicht werden. Die

schnellere Restitution ist Folge der massiven Stimulierung der AN-Synthese um das Vielfache des Ausgangswertes (+ 850%). Diese unter Ribose im nichtinfarzierten Myokard erreichte Stoffwechselsteigerung ist vergleichbar mit den Steigerungsraten bei der durch Isoproterenol induzierten Hypertrophie, bei der die stärksten bisher bekannten Stoffwechselsteigerungen gemessen wurden (66, 79). Der Effekt liegt auch weit über dem Effekt von Ribose bei Aortenkonstriktion, dem im Mechanismus vergleichbaren Modell (79).

Ein ähnlicher Befund wurde kürzlich auch am Hundeherzen erhoben (17). Die Arbeitsgruppe infundierte 80 mM Ribose + 20 mM Adenin (Ri+A) nach einer 20minütigen globalen Ischämie in aortopulmonalem Bypass. Biopsien wurden im Verlauf von 48 Stunden entnommen. (Ri+A)-infundierte Tiere hatten nach zwei Tagen bereits wieder normale ATP-Gewebespiegel. Tiere, die 0,9%-NaCl infundiert bekommen hatten, benötigten dagegen neun Tage zur Wiederherstellung der myokardialen ATP-Konzentrationen.

Ebenfalls am Hund wurde eine Studie durchgeführt, bei der nach temporärer Ischämie und Reperfusion die Konzentration der AN und ihre Syntheseraten bestimmt wurden (36). Auch hier hatte Ribose eine eindeutig steigernde Wirkung auf die AN-Synthese sowohl im nicht-ischämischen wie auch im post-ischämischen Myokard.

Ribose stimuliert also bei verschiedenen Tierspezies durch Umgehung des Pentose-Phosphat-Cyclus' und durch direkte Bereitstellung von PRPP die Wiederherstellung normaler Adenin-Nukleotid-Spiegel in verschiedenen Modellen einer Herzhypertrophie wie auch bei ischämischen Tiermodellen.

Voraussetzung für die Wirksamkeit von Ribose ist, daß der myokardiale Hexose-Monophosphat-Shunt bzw. seine Enzyme unter Normalbedingungen nur wenig aktiv sind. Anhand von Aktivitätsbestimmungen der G-6-PDH, dem ersten Enzym des HMS, konnte gezeigt werden, daß der Pentose-Phosphat-Cyclus im Herz gering ausgeprägt ist (81). Die Messungen ergaben niedrige Enzymaktivitäten für die Herzgewebe von Ratte, Meerschweinchen, Kaninchen, Hund, Kalb, Affe und Mensch. Man kann also davon ausgehen, daß die Ribosewirkung nicht speziesspezifisch ist.

Der Befund, daß Ribose die AN-Synthese auch im Meerschweinchenherzen stimuliert (81), unterstreicht die Aussage noch.

V. Ribose und Hämodynamik

Daß Eingriffe in den Energiestoffwechsel für die Herzfunktion von Bedeutung sein können, zeigt die gefundene hohe Korrelation zwischen der myokardialen ATP-Konzentration und der Kontraktilität (25, 47). Niedrige ATP-Spiegel korrelieren demnach mit einer verminderten myokardialen Funktion. Unsere Messung hämodynamischer Parameter ergaben tatsächlich durch den Abfall des LVSP, den Anstieg des LVEDP und die Abnahme der dP/dt_{max} als Kontraktilitätsmaß eine Konstellation wie bei einer Herzinsuffizienz (Abb.8).

Umgekehrt hatte die Stimulation des AN-Stoffwechsels durch Ribose auch eine Auswirkung auf die Herzfunktion. Der statistisch am stärksten veränderte Parameter, der LVEDP, war bei Ratten, denen Ribose infun-

diert worden war, signifikant niedriger (Abb.11). Bei einem anderen Modell einer allerdings schweren Herzinsuffizienz, ausgelöst durch die Kombination einer Isoproterenol-Gabe (25 mg/kg KG s.c.) mit Konstriktion der Bauchaorta, wurde die Wirksamkeit von Ribose bereits nachgewiesen (69, 71). Ribose verhinderte den Abfall der energiereichen Phosphate, des LVSP, und der $dP/dt_{\max}$. Nur das DFP war - 24 Stunden nach dem Eingriff - geringfügig erniedrigt. Außerdem sank die Mortalität von 46% auf 13%.

Die Wirksamkeit von Ribose ist bemerkenswert, wenn man folgendes bedenkt: Erstens verläuft die linke Koronararterie der Ratte als großer Stamm mit nur wenigen Ästen und seltenen interarteriellen Anastomosen im Myokard des linken Ventrikels; sie kann somit als funktionelle Endarterie angesehen werden (32). Daher ist auch ein Kollateralkreislauf nur begrenzt ausgebildet und nach der Unterbindung aktivierbar. Ribose erreicht daher das ischämische Myokard nicht und wird dort auch nicht wirksam. Das wird bestätigt durch die bei Ribose-Tieren unveränderte Infarktgröße (Tab.2). Zweitens haben Rattenherzen nach der Unterbindung eine starke Neigung zur Arrhythmie; in einem Versuchsmodell mit temporärer Ligatur und Reperfusion nach 15 Minuten zeigten alle untersuchten Ratten arrhythmische Episoden, oftmals sogar mehrere hintereinander (4). Zwar gibt es auch eine große Tendenz zur spontanen Defibrillation, dennoch wird damit ein zusätzlicher von Ribose nicht zu beeinflussender Unsicherheitsfaktor wirksam.

VI. Ribose - eine kardioprotektive Substanz

Abschließend soll der eingangs gestellten Frage des therapeutischen Konzepts nachgegangen werden. Dabei müssen vor allem zwei Aspekte beachtet werden:

Erstens: hat das untersuchte Infarktmodell Ähnlichkeit mit dem menschlichen Myokardinfarkt? Die Frage kann insoweit mit Ja beantwortet werden, als es infolge eines umschriebenen Verschlusses einer Koronararterie zu einer Herzgewebsnekrose umschriebener Größe und zu deren narbigen Ersatz kommt, in beiden Fällen gehäuft akute Arrhythmien auftreten (4, 18), und schließlich auch das Verhalten der Herzfunktion mit einer Verminderung von LVSP, dp/dt_{max} , und einem Anstieg des LVEDP (s. Abb.8, vgl. 55) ähnlich ist.

Zweitens: Ist Ribose eine kardioprotektive Substanz? An eine solche Substanz werden eine Reihe von Forderungen gestellt: Sie sollte möglichst myokardspezifisch wirken, Stoffwechsel und Funktion verbessern, in verschiedenen pathophysiologischen Situationen und nicht speziesspezifisch wirksam, d.h. auch beim Menschen anwendbar sein. Daneben sollten pharmakologische Grundprinzipien erfüllt sein, wie z.B. geringe Toxizität, große therapeutische Breite, geringe Nebenwirkungen. Ribose erfüllt diese Forderungen: Sie wirkt myokardspezifisch (74), weil der HMS im Herzen gering ausgeprägt, aber gut stimulierbar ist (81). Sie verbessert die energetische Situation des Myokards und infolgedessen auch hämodynamische Parameter, wie wir zeigen konnten. Sie wirkt in verschiedenen pathophysiologischen Situationen wie bei der Entwicklung von Herzhypertrophien mit unterschiedlichen pathogenetischen Mechanismen (66, 68, 69, 72, 78, 79, 80), bei einem Modell einer schweren Herzinsuffizienz (69, 71),

bei temporären Ischämien (29) wie auch bei Myokardinfarkt. Ribose ist nicht speziesspezifisch wirksam, da die geringe Aktivität des HMS - gemessen an der G-6-PDH-Aktivität - gemeinsames Merkmal von Säugerherzen einschließlich des menschlichen Herzens ist.

Daher erscheint es insgesamt sinnvoll, neben Akutinterventionen, die zur Rettung eines möglichst großen Anteils des von der Minderperfusion bedrohten Myokards beitragen sollen, therapeutische Vorgänge zu berücksichtigen, die die Anpassungsprozesse des nichtinfarzierten Restmyokards fördern. Die Anwendung von Ribose-Infusionen zur Stimulierung des AN-Stoffwechsels, wie sie in der vorliegenden Arbeit untersucht wurde, ist unter diesem Aspekt zu sehen.

E. Z U S A M M E N F A S S U N G

Der Myokardinfarkt hat vor allem zwei Komplikationen, die Rhythmusstörungen und das Herzversagen. Für das Herzversagen sind prinzipiell zwei therapeutische Konzepte denkbar. Einerseits wird versucht, akut die Entwicklung und Ausbreitung der Nekrose zu hemmen. Zweitens sind langfristig Maßnahmen sinnvoll, die die adaptiven Prozesse im nichtinfarzierten Anteil des Herzens, die letztlich in eine Hypertrophie einmünden, fördern. Für diesen Ansatz bedarf es aber guter Kenntnisse über den Stoffwechsel des nichtinfarzierten Myokards und dessen Auswirkungen auf die Herzfunktion. Insbesondere der AN-Stoffwechsel, dessen Aktivität direkt mit der Herzfunktion korreliert, ist noch wenig untersucht. Daher wurden an einem gut zu handhabenden Tiermodell, der experimentellen Okklusion der A. coronaria sin. bei der Ratte, folgende Fragestellungen verfolgt:

1. AN-Stoffwechsel: De novo-Syntheseraten und die Konzentrationen der AN im nichtinfarzierten Myokard wurden bis zu sieben Tagen nach Infarkt bestimmt. Durch vergleichende Versuche mit Gabe des β -Blockers Propranolol wurde eine mögliche adrenerge Beteiligung an der Regulation der AN-Synthese abgeklärt.
2. Hämodynamik: Hämodynamische Parameter im Infarkt Herzen wurden mit einem neuen Verfahren direkt intrakardial über einen Zeitraum von neun Tagen nach Infarkt gemessen. Damit wurde erstmals die Herzfunktion in diesem Tiermodell umfassend charakterisiert.
3. Ribose: Ribose erhöht unter Umgehung des HMS direkt die Verfügbarkeit an PRPP, der essentiellen Vor-

läufersubstanz der AN. Es wurde untersucht, ob durch Ribose-Infusion die AN-Synthese im nichtinfarzierten Myokard stimulierbar ist, welche Auswirkungen das auf die Gewebekonzentrationen des AN hat und ob sich durch diese Intervention die Herzfunktion, d.h. die hämodynamischen Parameter beeinflussen lassen.

Die Versuchsergebnisse zeigen:

1. Die AN-Synthese war schon nach 24 h maximal (um über 400%) gesteigert. Die Stimulation war durch Blockade der β -Rezeptoren nicht hemmbar. Die Konzentrationen der AN im nichtinfarzierten Myokard fielen trotzdem nach einem Infarkt zunächst ab; erst im Laufe von etwa sieben Tagen erreichten sie wieder Kontrollwerte.
2. Nach einem Infarkt kam es im linken Ventrikel zu einer Verminderung von LVSP, $dP/dt_{max.}$ und DFP. Der LVEDP stieg um das mehr als vierfache an. Bei einem durchschnittlichen Abfall der CPK-Aktivität um 40% kam es also zu einer eindeutigen Reduzierung der Herzfunktion.
3. Ribose stimulierte die AN-Synthese um 850 % gegenüber dem Kontrollwert und um 165 % gegenüber Infarkttieren, die im gleichen Zeitraum mit 0,9 % Kochsalzlösung behandelt worden waren. Dadurch erreichten die AN-Konzentrationen im nichtinfarzierten Myokard bereits am 4. postoperativen Tag wieder Normwerte. Von den hämodynamischen Parametern war der LVEDP bei Tieren, denen Ribose infundiert worden war, signifikant verbessert.

Folgende Schlüsse können aus der Arbeit gezogen werden:

1. Das Modell des experimentellen Myokardinfarktes der Ratte ist gut geeignet, die Physiologie und Biochemie der adaptiven Prozesse im nichtinfarzierten Herzgewebe zu studieren und die Korrelation dieser Prozesse mit der Herzfunktion zu untersuchen.
2. Im nichtinfarzierten Myokard von Ratten kommt es zu einer Aktivierung von AN- und Protein-Biosynthese. Trotzdem fallen die myokardialen Konzentrationen der AN zunächst ab. Die Veränderungen sind größenordnungsmäßig vergleichbar mit denen anderer Hypertrophie-Modelle an Ratten. Die Stimulation wird nicht durch Katecholamine vermittelt. Dieser Befund und der gemessene Zeitverlauf ähnelt vor allem dem Verhalten des myokardialen Gewebes nach Aortenkonstriktion. Daher ist der im nichtinfarzierten Herzanteil wirksame Triggermechanismus wohl am ehesten die veränderte mechanische Belastung des Herzens, ablesbar an den hämodynamischen Parametern.
3. Ribose stimuliert im nichtinfarzierten Myokard die AN-Biosynthese noch erheblich über das Maß, das bei unbehandelten Infarkttieren gefunden wurde, hinaus. Dadurch kommt es zu einer schnelleren Restitution der Gewebekonzentrationen der AN. Indirekt wird durch die Reduzierung des LVEDP die Herzfunktion verbessert. Ribose erweist sich also auch in diesem Modell wie in anderen Modellen einer Herzinsuffizienz als kardioprotektiv wirksam. Es zeigt sich, daß bei einem Myokardinfarkt neben der Akutintervention eventuell auch Maßnahmen, die die Situation des nichtinfarzierten Myokards langfristig verbessern, therapeutisch wertvoll sein könnten.

F. L I T E R A T U R

1. BACHIE, R.J.:
Effect of nitroglycerin and arterial hypertension on myocardial blood flow following acute coronary artery occlusion in the dog.
Circulation 57, 557-562 (1978).
2. BAJUSZ, E. and JASMIN, G.:
Histochemical studies on the myocardium following experimental interference with coronary circulation in the rat.
Acta histochem. 18, 222-237 (1964).
3. BECHTELSHEIMER, H., ZIMMER, H.-G. und GEDIGK, P.:
Histologische und histochemische Untersuchungen am nichtinfarzierten Myokardanteil beim experimentellen Herzinfarkt der Ratte.
Virchows Arch. Abt.B Zellpath. 9, 115-124 (1971).
4. BERGEY, J.L., NOCELLA, K. and McCALLUM, J.D.:
Acute coronary artery occlusion-reperfusion-induced arrhythmias in rats, dogs and pigs: antiarrhythmic evaluation of quinidine, procainamide and lidocaine.
Europ. J. Pharmacol. 81, 205-216 (1982).
5. BRAASCH, W., GUDBJARNASON, S., PURI, P.S., RAVENS, K.G. and BING, R.J.:
Early changes in energy metabolism in the myocardium following acute coronary artery occlusion in anesthetized dogs.
Circ. Res. 23, 429-438 (1968).

6. BRAUNWALD, E.:
Introductory remarks.
Circulation 53, suppl.1, 1-1 - 1-2 (1976).
7. BUSSMANN, W.D.:
Nitroglycerin bei Herzinfarkt.
Dtsch. Med. Wschr. 105, 1551-1554 (1980).
8. CAVALLI-SFORZA, L.:
Biometrie.
G. Fischer Vlg., Stuttgart (1980).
9. DEUTICKE, B., GERLACH, E. und DIERKESMANN, R.:
Abbau freier Nucleotide in Herz, Skelettmuskel,
Gehirn und Leber der Ratte bei Sauerstoffmangel.
Pflügers Arch. 292, 239-254 (1966).
10. DÖRR, R., EFFERT, S., VON ESSEN, R., AHNERT, F. und
TOLXDORFF, T.:
Intrakoronare thrombolytische Therapie des akuten
Myokardinfarktes.
Dtsch. Ärzteblatt 82, 2329-2334 (1985).
11. DOWELL, R.T., CUTILETTA, A.F. and SOOT, P.C.:
Functional evaluation of the rat heart in situ.
J. Appl. Physiol. 39, 1043-1047 (1975).
12. EGGLESTON, L.V. and KREBS, H.A.:
Regulation of the pentose phosphate cycle.
Biochem. J. 138, 425-435 (1974).

13. FANBURG, B.L. and FOSTER, B.I.:
Ribonucleic acid sythesis in experimental hypertrophy.
Circ. Res. 23, 123-135 (1968).
14. FEINBERG, H., KATZ, L.N. and BOYD, E.:
Determinants of coronary flow and myocardial oxygen consumption.
Am. J. Physiol. 202, 45-52 (1962).
15. FISHBEIN, M.C., HARE,C.A., GISSEN, S.A., SPADARO, J., McLEAN, D. and MAROKO, P.R.:
Identification and quantification of histochemical border zones during the evolution of myocardial infarction in the rat.
Cardiovasc. Res. 14, 41-49 (1980).
16. FISHBEIN, M.C., McLEAN, D. and MAROKO, P.R.:
Experimental myocardial infarction in the rat.
Am. J. Path. 90, 57-69 (1978).
17. FOKER, J.E., WARD, H.B., St.CYR, J.A., ALYONO, D., BIANCO, R.W. and KRIETT, M.:
Enhanced ATP return after global ischemia. (Abstract).
Europ. Heart J. 5, Suppl.1, 377 (1984).
18. FOZZARD, H.A.:
Have we solved the arrhythmia problem ?
Circ. 53 (Suppl. 1), 1-158 - 1-159 (1976).

19. GARLICK, P.J., MILLWARD, D.J. and JAMES, W.P.T.:
The diurnal response of muscle and liver protein
synthesis in vivo in meal-fed rats.
Biochem. J. 136, 935-945 (1973).
20. GERLACH, E., DEUTICKE, B., DREISBACH, R.H. und
ROSARIUS, C.W.:
Zum Verhalten von Nucleotiden und ihren dephos-
phorylierten Abbauprodukten in der Niere bei Ischä-
mie und kurzzeitiger postischämischer Wiederdurch-
blutung.
Plügers Arch. 278, 296-315 (1963).
21. GERLACH, E. und JANKE, J.:
Papierchromatographische Bestimmung von Kreatin-
phosphat und Orthophosphat in Gewbeextrakten.
Biochem. Z. 330, 565-575 (1958).
22. GLEASON, W.L. and BRAUNWALD, E.:
Studies on the first derivative of the ventricular
pressure pulse in man.
J. Clin. Invest. 41, 80-91 (1962).
23. GLOCK, G.E. and McLEAN, P.:
Further studies on the properties and assay of
glucose-6-phosphate dehydrogenase and 6-phosphoglu-
conate dehydrogenase of rat liver.
Biochem. J. 55, 400-408 (1953).
24. GRUENTZIG, A.R.:
Transluminal dilatation of coronary artery steno-
sis.
Lancet I, 263 (1978).

25. GUDDJARNASON, S., PURI, P.S. and MATHES, P.:
Biochemical changes in non-infarcted heart muscle
following myocardial infarction.
J. Mol. Cell. Cardiol. 2, 253-276 (1971).
26. HANSEN, C.A., FELLENIUS, E. and NEELY J.R.:
Functional and metabolic alterations of surviving
left ventricle following myocardial infarction.
(Abstract).
Fed. Proc. 42, 599, 1796 (1983)
27. HJALMARSON, A. and ISAKSSON, O.:
In vitro work load and rat heart metabolism.
I. Effect on protein synthesis.
Acta physiol. scand. 86, 126-144 (1972).
28. IBEL, H.:
Studien über den Pentose-Phosphat-Zyklus und seine
Bedeutung für die Adenin-Nukleotid-Synthese im
Rattenherzen unter verschiedenen pathophysiologi-
schen Bedingungen.
Inaugural-Dissertation zur Erlangung der Doktorwür-
de in der gesamten Medizin an der Ludwig Maximili-
ans-Universität zu München (1982).
29. IBEL, H., ZIMMER, H.-G. and STEINKOPFF G.:
Enhanced recovery of cardiac adenine nucleotides by
ribose after temporary after occlusion. (Abstract).
Pflügers Arch. 391, Suppl. 1, R37 (1981)

30. ISSELHARD, W., HINZEN, H., GEPPERT, E. und MÄURER, W.:
Beeinflussung des postasphyktischen Wiederaufbaus der Adenin-Nucleotide im Kaninchenherzen in vivo durch Substratangebot.
Pflügers Arch. 320, 195-209 (1970).
31. JENNINGS, R.B. and HAWKINS, H.K.:
Ultrastructural changes of acute myocardial ischemia.
Chapter 12 in: WILDENTHAL (ed.): Degenerative processes in heart and skeletal muscle.
Elsevier/North Holland Med. Press, New York, (1980).
32. JOHNS, T.N.P. and OLSON, B.D.:
Experimental myocardial infarction.
Ann. Surg. 140, 675-682 (1954).
33. KJEKSHUS, J.K. and SOBEL, B.E.:
Depressed myocardial creatine phosphokinase activity following experimental myocardial infarction in rabbit.
Circ. Res. 27, 403-414 (1970).
34. MALSKY, P.M., VOKONAS, P.S., PAUL, S.J., ROBBINS, S.L. and HOOD, W.B.:
Autoradiographic measurement of regional blood flow in normal and ischemic myocardium.
Am. J. Physiol. 232, H 576 - H 583 (1977).

35. MATHES, P., ROMIG, D., SACK, D. and ERHARDT, W.:
Experimental myocardial infarction in the cat.
I. Reversible decline in contractility of noninfarcted muscle.
Circ. Res. 38, 540-546 (1976).
36. MAUSER, M., HOFFMEISTER, H.M., NIENABER, C. and SCHAPER, W.:
Influence of ribose, adenosine and "AICAR" on the rate of myocardial adenosine triphosphate synthesis during reperfusion after coronary artery occlusion in the dog.
Circ. Res. 56, 220-230 (1985).
37. MEERSON, F.Z. and POMOINITSKY, V.D.:
The role of high energy phosphate compounds in the development of cardiac hypertrophy.
J. Mol. Cell. Cardiol. 4, 571-597 (1972).
38. MORKIN, E., KIMATA, S. and SKILLMAN, J.J.:
Myosin-synthesis and degradation during development of cardiac hypertrophy in the rabbit.
Circ. Res. 30, 690-702 (1972).
39. MURPHY, R.A.:
Correlation of ATP content with mechanical properties of metabolically inhibited muscle.
Am. J. Physiol. 211, 1082-1088 (1966).
40. MURRAY, A.W.:
The biological significance of purine salvage.
Ann. Rev. Biochem. 40, 811-826 (1971).

41. NEILL, W.A., LEVINE, H.J., WAGNER, R.J. and GORLIN, R.:
Left ventricular oxygen utilization in intact dogs:
effect of systemic hemodynamic factors.
Circ. Res. 12, 163-169 (1963).
42. OPIE, L.H.:
Effects of regional ischemia on metabolism of glucose and fatty acids.
Circ. Res. 38, Suppl. 1, 52-74 (1976).
43. PFEFFER, J.M., PFEFFER, M.A., FLETCHER, P., FISHBEIN, M.C., and BRAUNWALD, E.:
Favourable effects of therapy on cardiac performance in spontaneously hypertensive rats.
Am. J. Physiol. 242, H 776 - H 784 (1982).
44. PFEFFER, M.A., PFEFFER, J.M., FISHBEIN, M.C., FLETCHER, P.J., SPADARO, J., KLONER, R.A. and BRAUNWALD, E.:
Myocardial infarct size and ventricular function in rats.
Circ. Res. 44, 503-512 (1979).
45. PFEFFER, M.A., PFEFFER, J.M., WEISS, A.K. and FROMMELT, E.D.:
Development of SHR hypertension and cardiac hypertrophy during prolonged beta blockade.
Am. J. Physiol. 232, H 639 - H 644 (1977).

46. POPOVIC, V. and POPOVIC, R.:
Permanent canulation of aorta and vena cava in rats
and ground squirrels.
J. Appl. Physiol. 15, 727-728 (1959).
47. REIBEL, D.K. and ROVETTO, M.J.:
Myocardial ATP synthesis and mechanical function
following oxygen deficiency.
Am. J. Physiol. 234, H 620 - H 624 (1978).
48. REIMER, K.A. and JENNINGS, R.B.:
The "wavefront phenomenon" of myocardial ischemic
cell death.
J. Lab. Invest. 40, 633-644 (1979).
49. REIMER, K.A., RASMUSSEN, M.M. and JENNINGS, R.B.:
Reduction by propranolol of myocardial necrosis
following temporary coronary artery occlusion in
dogs.
Circ. Res. 33, 353-363 (1973).
50. RENTROP, P., BLANKE, H., KÖSTERING, H. und KARSCH,
K.R.:
Intrakoronare Streptokinase-Applikation bei akutem
Infarkt und instabiler Angina pectoris.
Dtsch. Med. Wschr. 105, 221-228 (1980).
51. RENTROP, P., BLANKE, H., WIEGAND, V. und KARSCH,
K.R.:
Wiedereröffnung verschlossener Kranzgefäße im aku-
ten Infarkt mit Hilfe von Kathetern.
Dtsche. Med. Wschr. 104, 1401-1405 (1979).

52. ROBINSON, H.W. and HODGEN, C.G.:
The biuret-reaction in the determination of serum proteins.
J. Biol. Chem. 135, 707-725 (1940).
53. ROSALKI, S.B.:
An improved procedure for serum creatine phosphokinase determination.
J. Lab. Clin. Med. 69, 696-705 (1967).
54. RUBIN, S.A., FISHBEIN, M.C., SWAN, H.J.C. and RABINES, A.:
Compensatory hypertrophy in the heart after myocardial infarction in the rat.
J. Am. Coll. Cardiol. 1, 1435-1441 (1983).
55. SCHREIBER, S.S., ROTHSCHILD, M.A., EVANS, C., REFF, F. and ORATZ, M.:
The effect of pressure or flow stress on the right ventricular protein synthesis in the face of constant or restricted coronary perfusion.
J. Clin. Invest. 55, 1-11 (1975).
56. SCHETTLER, G. (Hrsg.):
Innere Medizin - ein kurzgefaßtes Lehrbuch; Bd. I.
5.Auflage (1980).
Georg Thieme Vlg., Stuttgart, New York.
57. SELYE, H., BAJUSZ, E., GRASSO, S. and MENDELL, P.:
Simple techniques for the surgical occlusion of coronary vessels in the rat.
Angiology 11, 398-407 (1960).

58. STATISTISCHES BUNDESAMT (Hrsg.):
Statistische Jahrbücher für die Bundesrepublik
Deutschland (1952-1982).
Kohlhammer Vlg., Stuttgart, Mainz.
59. TANAKA, T., MORITA, J., KOIDE, H., KAWAMURA, K. and
TAKATSU, T.:
Biochemical and morphological study of cardiac
hypertrophy. Effects of thyroxine on enzyme activi-
ties in the rat myocardium.
Basic Res. Cardiol. 80, 165-174 (1985).
60. TENNANT, R. and WIGGERS, C.J.:
The effect of coronary occlusion on myocardial
contraction.
Am. J. Physiol. 112, 351-361 (1935).
61. THEROUX, P., ROSS JR., J., FRANKLIN, D., COVELL,
J.W., BLOOR, C.M. and SASAYAME, S.:
Regional myocardial function and dimensions early
and late after myocardial infarction in the unanes-
thetized dog.
Circ. Res., 40, 158-165 (1977).
62. VANDENBURGH, H. and KAUFMAN, S.:
In vitro model for stretch-induced hypertrophy of
skeletal muscle.
Science 203, 265-268 (1979).
63. WIRTZFELD, A. und KLEIN, G.:
Beta-Rezeptoren-Blocker beim akuten Myokardinfarkt.
Dtsch. Med. Wschr. 107, 310-312 (1982).

64. WOOD, J.M., HANLEY, H.G., ENTMAN, M.L., HARTLEY, C.K., SWAIN, S.A., BUSCH, U., CHANG, C.-H., LEWIS, R.M., MORGAN, W.J. and SCHWARTZ, A.:
Biochemical and morphological correlates of acute experimental myocardial ischemia in the dog.
IV. Energy metabolism during very early ischemia.
Circ. Res. 44, 52-62 (1979).
65. ZIMMER, H.-G.:
Biosynthese von Adenin-Nukleotiden in Herz- und Skelettmuskel.
Aus: JAHNKE, K., MEHNERT, H. und REIS, H.E. (Hrsg.):
Muskelstoffwechsel, körperliche Leistungsfähigkeit und Diabetes mellitus.
F.K. Schattauer Vlg., Stuttgart, New York (1977).
66. ZIMMER, H.-G.:
Restitution of myocardial adenosine nucleotides: acceleration by administration of ribose.
J. Physiol. (Paris) 76, 769-775 (1980).
67. ZIMMER, H.-G.:
The pathophysiology of experimental induced myocardial ischemia and infarction.
From: Progress in Pharmacology: The effects of beta-receptors on the myocardium.
International workshop on clinical pharmacology, Athens (May 21-24th, 1982).

68. ZIMMER, H.-G.:
Ribose enhances the isoproterenol-elicited positive inotropic effect in rats in vivo.
J. Mol. Cell. Cardiol. 14, 479-482 (1982).
69. ZIMMER, H.-G.:
Normalization of depressed heart function in rats in vivo.
Science 220, 81-82 (1983).
70. ZIMMER, H.-G.:
Measurement of left-ventricular hemodynamic parameters in closed-chest rats under control and various pathophysiologic conditions.
Basic Res. Cardiol. 78, 77-84 (1983).
71. ZIMMER, H.-G.:
Effect of aortic constriction on rat heart function and mortality.
From: Cardiac adaptation to hemodynamic overload training and stress, pp. 220-227.
Dr. D. Steinkopff Vlg., Darmstadt (1983).
72. ZIMMER, H.-G.:
Effect of ribose in rat hearts in vivo with experimental myocardial injury.
From: REFSUM, H., JYNGE, P., MJÖS, O.D. (eds.): Myocardial ischemia and protection.
Churchill Livingstone, Edinburgh, London, Melbourne, New York (1983).

73. ZIMMER, H.-G. and GERLACH, E.:
Changes of myocardial adenine nucleotide and protein synthesis during development of cardiac hypertrophy.
Basic Res. Cardiol. 72, 241-246 (1977).
74. ZIMMER, H.G. and GERLACH, E.:
Stimulation of myocardial adenine nucleotide biosynthesis by pentoses and pentitols.
Pflügers Arch, 376, 223-227 (1978).
75. ZIMMER, H.-G. and GERLACH, E.:
Early metabolic alterations during the development of experimentally induced cardiac hypertrophy.
Arzneim.-Forsch. /Drug Res. 30, 2001-2007 (1980).
76. ZIMMER, H.-G. and GERLACH, E.:
Some metabolic features of the development of experimentally induced cardiac hypertrophy.
Europ. Heart J. 3, Suppl. A, 83-92 (1982).
77. ZIMMER, H.-G. and IBEL, H.:
Effects of isoproterenol and dopamine on the myocardial hexose monophosphate shunt.
Experientia 35, 510-511 (1979).
78. ZIMMER, H.-G., IBEL, H. and GERLACH, E.:
Significance of the hexose monophosphate shunt in experimentally induced cardiac hypertrophy.
Basic Res. Cardiol. 75, 207-213 (1980).

79. ZIMMER, H.-G., IBEL, H. and STEINKOPFF, G.:
Studies on the hexose monophosphate shunt in the myocardium during development of hypertrophy.
From: TAJUDDIN, M., DAS, P.K., TARIQ, M. and DHALLA, N.S. (ed.):
Advances in myocardiology, Vol. 1, pp. 487-492.
University Park Press, Baltimore (1980).
80. ZIMMER, H.-G., IBEL, H., STEINKOPFF, G. and KORB, G.:
Effect of ribose on adenine nucleotide metabolism in rat hearts with experimental infarction.
From: CALDARERA, C.M., HARRIS, P. (ed.):
Advances in the studies on heart metabolism, pp. 253-268.
CLUEB, Bologna (1982).
81. ZIMMER, H.-G., IBEL, H., SUCHNER, U. and SCHAD, H.:
Ribose intervention in the cardiac pentose phosphate pathway is not species-specific.
Science 223, 712-714 (1984).
82. ZIMMER, H.G. und MARTIUS, P.:
Metabolische und funktionelle Veränderungen in Rattenherzen nach experimentellem Myokardinfarkt: Einfluß von Ribose. (Abstract).
Zschr. Kardiol. 73, Suppl. 1, P241 (1983).
83. ZIMMER, H.G. and MARTIUS, P.:
Effect of myocardial ischemia on left ventricular funktion in rats. (Abstract).
J. Mol. Cell. Cardiol. 16, Suppl. 2, 45 (1984).

84. ZIMMER, H.-G., MARTIUS, P. und IBEL, H.:
Charakterisierung von zwei in vivo Modellen einer
verminderten Herzfunktion bei Ratten. (Abstract).
Zschr. Kardiol. 72, Suppl. 1, 49 (1983).
85. ZIMMER, H.-G. and PEFFER, H.:
Metabolic aspects of the development of experimen-
tal cardiac hypertrophy.
Basic Res. Cardiol. 81, Suppl. I (1986).
86. ZIMMER, H.-G., STEINKOPFF, G. and GERLACH, E.:
Changes of protein synthesis in hypertrophying rat
heart.
Pflügers Arch. 336, 311-325 (1972).
87. ZIMMER, H.-G., STEINKOPFF, G., IBEL, H. and KO-
SCHINE, H.:
Is the ATP decline a signal for stimulating protein
synthesis in isoproterenol-induced cardiac hyper-
trophy ?
J. Mol. Cell. Cardiol. 12, 421-426 (1980).
88. ZIMMER, H.-G., STEINKOPFF, G., IBEL, H., MARTIUS,
P. and SAGSTETTER, M.:
Effect of ribose on adenine nucleotide biosynthe-
sis in rat hearts during postasplyctic recovery and
after coronary artery ligation. (Abstract).
Pflügers Arch. 389, Suppl. 1, R7 (1983).

89. ZIMMER, H.-G., TRENDLENBURG, C., KAMMERMEIER, H.
and GERLACH, E.:

De novo synthesis of myocardial adenine nucleotides
in the rat.

Circ. Res. 32, 635-642 (1973).

G. 1. D A N K S A G U N G E N

Herrn Prof. Dr. E. Gerlach danke ich für die Arbeitsmöglichkeit in seinem Institut und für die kritische Unterstützung bei der Abfassung dieser Arbeit.

Herrn Prof. Dr. H.-G. Zimmer danke ich für die Überlassung des Themas, die tatkräftige Unterstützung bei vielen Versuchen, für viele wertvolle Anregungen und interessante Diskussionen sehr herzlich. Seine Initiative machte die Vorstellung von Teilergebnissen auf wissenschaftlichen Tagungen möglich.

Ohne die außerordentliche technische Assistenz von Frau G. Steinkopff wäre die Durchführung dieser Arbeit sehr schwer gewesen. Weiterhin bin ich Frl. M. Sagstetter und Frl. I. Kohl für ihre Hilfe zu Dank verpflichtet.

Herrn Prof. Dr. P. Grafe bin ich für das Verständnis, das er mir während der Abfassung der Arbeit entgegenbrachte, dankbar. Frau R. Westphal danke ich für kritische Anmerkungen zum Manuskript.

Frau C. Müller und Frau A. Brachner bin ich für das Schreiben des Manuskripts zu Dank verpflichtet, ebenso Frau S. Pröckl und Frau M. Lalanne. Die Abbildungen wurden mit großem Verständnis und freundlicher Unterstützung von Frau M. Schmaus und Herrn H. Hoffmann angefertigt.

Mein besonderer Dank gilt meiner Frau Barbara Bernhart-Martius, ohne deren Mithilfe, Unterstützung und Geduld diese Arbeit nicht hätte entstehen können.

G. 2 L E B E N S L A U F

Am 21. März 1958 wurde ich als zweiter Sohn des Beamten im Auswärtigen Dienst Dr. Goetz-Alexander Martius und seiner Frau Roswitha Martius, geborene Joppich, in Göttingen geboren. Durch die Tätigkeit meines Vaters lebte ich von 1958 - 60 in Bonn und von 1960 - 64 in Caracas/Venezuela, wo ich 1964 in die Grundschule kam. 1965 - 67 war ich in Paris an der Grundschule der Deutschen Schule. Von 1968 - 72 in Bonn, schloß ich an der dortigen Nordschule die Volksschule ab und besuchte dann seit September 1968 das Staatliche Beethoven-Gymnasium. 1973 wechselte ich auf die Deutsche Schule in Rom, wo ich im Mai 1977 die Reifeprüfung ablegte. Im Herbst 1977 begann ich das Studium der Humanmedizin in Göttingen. Nach dem Physikum im Herbst 1979 setzte ich das Studium in München fort. Im April 1984 bestand ich die Ärztliche Prüfung. Seit Mai 1980 war ich als Doktorand am Physiologischen Institut bei Prof. Dr. H.-G. Zimmer tätig. Von September 1984 bis August 1986 arbeitete ich als wissenschaftlicher Angestellter in der Neurophysiologischen Abteilung des Instituts bei Herrn Prof. Dr. G. ten Bruggencate. Seit September 1986 bin ich als Assistenzarzt in der Psychiatrischen Klinik der TU München bei Prof. Dr. H. Lauter angestellt.

Im März 1983 heiratete ich Barbara Bernhart aus Schlanders (Südtirol). Wir haben zwei Söhne, Johannes Luca, geboren am 25. Mai 1983, und Manuel Wolfgang, geboren am 16. Januar 1985.

